Thea
INNOVACIÓN

INFORMACIÓN
INFORMACIÓN
INFORMACIÓN
INFORMACIÓN
INFORMACIÓN

41

PRUEBAS ELECTROFISIOLÓGICAS

Manual de instrucciones

I. INTRODUCCIÓN
II. CONCEPTOS FISIOLÓGICOS Y ELÉCTRICOS
III. ELECTRO-OCULOGRAMA (EOG)
IV. ELECTRORRETINOGRAMA FLASH (ERG)
V. ELECTRORRETINOGRAMA MULTIFOCAL (mfERG)
VI. ELECTRORRETINOGRAMA PATRÓN (pERG)
VII. POTENCIALES EVOCADOS VISUALES (PEV)
VIII. PROTOCOLOS E INDICACIONES DE LA EXPLORACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA
IX. PERSPECTIVAS FUTURAS
X. LECTURAS RECOMENDADAS
XI. BIBLIOGRAFÍA

Jaume Català Mora [1,2,3]
Marta Castany Aregall [1,4]

1. Hospital Sagrat Cor. ICR. Barcelona
2. Institut Balear d'Oftalmologia. Palma de Mallorca
3. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona
4. Teknoftal.

I. INTRODUCCIÓN

Para muchos oftalmólogos las pruebas electrofisiológicas son como una especie de jeroglífico egipcio y no es extraño: la complejidad de los estudios publicados, así como la dificultad de acceso y la poca generalización del uso de estos tests, no facilita su manejo. Por otra parte, el gran número de técnicas y variantes, juntamente con el hecho de que neurólogos, neurofisiólogos y oftalmólogos manejan diferentes aspectos de dichas pruebas, han propiciado que no hubiera unos criterios de normalidad claros y universales. En esta revisión analizaremos el electrooculograma, el electrorretinograma flash, el electrorretinograma multifocal, el electrorretinograma patrón y los potenciales evocados visuales. Aunque cada laboratorio debe fijar unos valores de normalidad propios, veremos algunas pinceladas de los criterios para la realización de las pruebas propuestos por la Sociedad Internacional para Electrofisiología Clínica de la Visión (ISCEV)[1,2] y, finalmente, estableceremos unos protocolos clínicos que, a modo de piedra de Roseta, nos sirvan de guía ante las situaciones más frecuentes en la práctica diaria.

II. CONCEPTOS FISIOLÓGICOS Y ELÉCTRICOS

La excitación de las células visuales retinianas provoca unas reacciones bioquímicas que, a su vez, desencadenan los fenómenos eléctricos que propagan los influjos sensoriales a lo largo de las vías ópticas hasta la corteza occipital. Podemos clasificar la vía óptica en 3 grandes estructuras:

- **Estructuras de percepción:** Células visuales: conos y bastones. Podemos dividir la retina visual en dos partes:
  - ***Retina macular o central*** que contiene una gran densidad de conos.
  - ***Retina periférica,*** con una superficie mil veces mayor, contiene un número de bastones mucho mayor que el de conos; la densidad de estos últimos va disminuyendo desde el centro hacia la periferia.

- **Estructuras de transmisión:** Son tres neuronas:
  - ***Primera neurona o célula bipolar.***
  - ***Segunda neurona o célula ganglionar.*** El cuerpo celular es intrarretiniano y establece uniones entre las células bipolares y el diencéfalo formando el nervio, quiasma y cintillas ópticas.
  - *Tercera neurona.* El cuerpo celular se encuentra en el cuerpo geniculado externo y conduce el estímulo visual desde el diencéfalo hasta el córtex occipital a través de las radiaciones ópticas. **(Figuras 1 y 2)**

- **Estructuras de percepción:** La *mácula* se proyecta en el polo occipital del córtex y ocupa una superficie aproximadamente 10.000 veces mayor que la que ocupa en la retina y es prácticamente igual que la superficie ocupada por la *retina periférica.* La estimulación monocular desencadena potenciales de acción en los dos lóbulos occipitales.

Laboratorios Thea publica íntegramente los manuscritos recibidos de sus legítimos autores sin introducir modificaciones en los mismos, y por ello no se hace responsable de las opiniones e informaciones contenidas en los artículos.

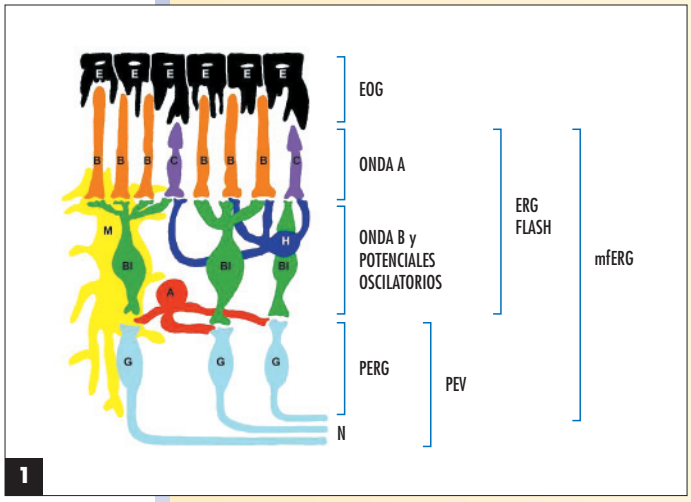


Figura 1. Esquema que representa la aportación de las diferentes capas retinianas a cada una de las pruebas electrofisiológicas. A= células amacrinas; B= bastones; BI= células bipolares; C= conos; E= epitelio pigmentario; G= células ganglionares; H= células horizontales; M= células de Müller; N= nervio óptico.

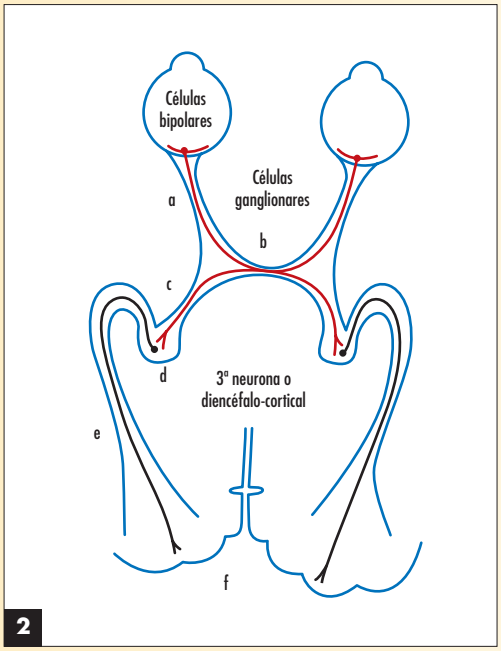


Figura 2. Trayecto de la vía óptica con representación de las estructuras de transmisión y percepción.

El ojo humano ve las longitudes de onda comprendidas entre 400 y 750 nanómetros. La máxima sensibilidad del ojo es variable según esté adaptado a la luz o a la oscuridad y así hablamos de visión fotópica, escotópica y mesópica. Los conos son responsables de la visión fotópica, es decir: los colores y detalles. Los bastones son responsables de la visión escotópica, acromática y muy sensible a bajos niveles luminosos.

Para provocar respuestas eléctricas de la retina y vías ópticas utilizamos básicamente dos tipos de estímulos:

- Los ***estímulos luminosos con flash,*** que generan destellos de corta duración y podemos utilizar luz blanca o filtros de color rojo, azul o naranja.

- Los ***estímulos estructurados o pattern*** son dameros, generalmente en blanco y negro.

El registro de las respuestas eléctricas se realiza mediante la colocación de electrodos y generalmente se usa un amplificador de la señal obtenida. Finalmente un sistema informático recibe y analiza las señales eléctricas provenientes de los electrodos:

- ***Electrodos activos:*** se colocan en el globo ocular o en el cuero cabelludo. Pueden ser lentes de contacto, hilos de oro o plata, electrodo de fibra de carbono o de hidrogel.

- ***Electrodos indiferentes y electrodo de masa:*** se colocan en el lóbulo de la oreja o en la frente. Pueden ser clips o cúpulas de plata.

III. ELECTRO-OCULOGRAMA (EOG)

Electrofisiología: El EOG mide la variación del potencial de reposo (unos 6 miliVoltios) entre la córnea (positivo) y la parte posterior del ojo (negativo) en relación con los cambios de incidencia de la luz sobre la retina que se producen con los movimientos oculares. El coeficiente de Arden (1962) compara la variación de la amplitud de dicho potencial en condiciones de iluminación y oscuridad. El EOG explora la integridad del epitelio pigmentario (oscuridad) y el complejo fotorreceptores-epitelio pigmentario (iluminación).

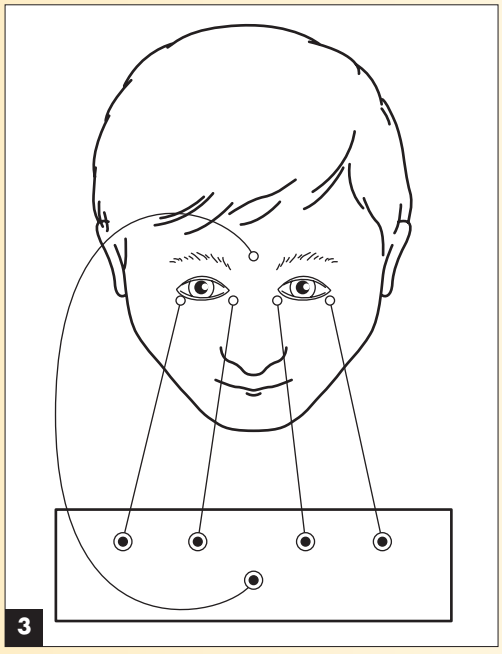


Figura 3. Colocación de los electrodos en el EOG.

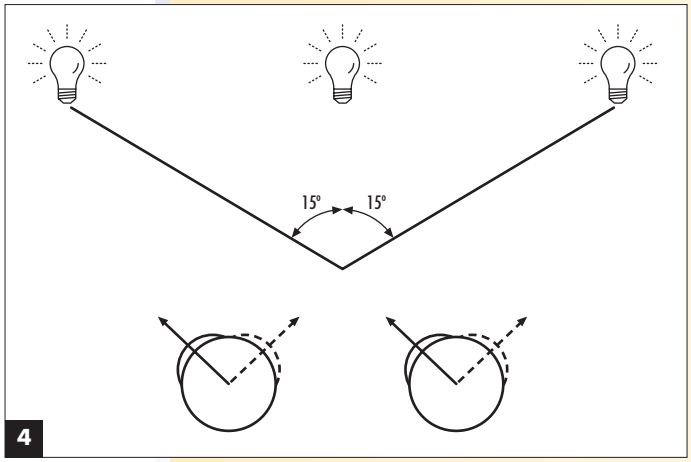


Figura 4. Esquema de los puntos de fijación y de los movimientos oculares utilizados durante el registro del EOG.

Registro: Esta prueba se puede hacer con o sin midriasis y tiene una duración aproximada de unos 45 minutos. Se colocan 5 electrodos como se muestra en la **figura 3** y se deja al paciente 15 minutos de adaptación en condiciones de iluminación. Posteriormente y en oscuridad se coloca al paciente frente a una pantalla que contiene 1 punto de fijación central y otros 2 a cada lado que debe mirar alternativamente **(Figura 4)** mientras se miden las variaciones de potencial córneo-retiniano durante 15 minutos. Después se ilumina la pantalla y se recogen de nuevo los potenciales durante otros 15 minutos. Se requiere una agudeza visual suficiente para ver los puntos de fijación. En la oscuridad se obtiene el valor más bajo (DT) aproximadamente a los 12 minutos y el valor más alto (LP) en condiciones de iluminación entre los 8 y 10 minutos. El coeficiente de Arden (LP/DT) normal es superior a 1,85.[3,4] **(Figuras 5 y 6)**

Utilidad clínica: La sospecha de **enfermedad de Best o disco viteliforme macular** es la indicación princeps de esta prueba: aparece una considerable reducción del coeficiente de Arden tanto en pacientes enfermos como en portadores. En estos pacientes el ERG es normal. El EOG es útil para diferenciar la enfermedad de Best de las distrofias maculares en patrón, en las que el EOG es normal o moderadamente reducido. El papel del EOG en el diagnóstico de otras **distrofias del epitelio pigmentario** y en las **distrofias de los fotorreceptores** es limitado debido a su variabilidad. En general el EOG se afecta en fases tar-

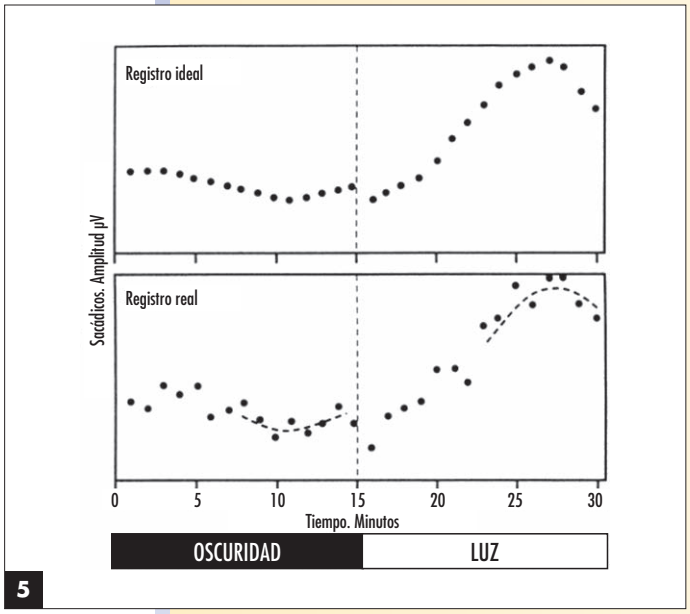


Figura 5. Esquema de un registro normal en el que se ve la disminución progresiva de la amplitud del potencial córneo-retiniano en la fase de oscuridad y su aumento progresivo en la fase de iluminación.

días de la enfermedad cuando la afectación retiniana es muy extensa.

La **oclusión de la arteria carótida interna** y **de la arteria oftálmica** provoca una severa alteración del EOG. En la **obstrucción de vena central de la retina** se produce una disminución del coeficiente de Arden tanto mayor cuanto mayor es el grado de isquemia retiniana, por lo tanto el EOG podría ser un elemento más a la hora de indicar una panfotocoagulación retiniana[5,6].

En las **enfermedades inflamatorias** difusas como la **retinocoroidopatía de Birdshot** y las **epitelitis** existe una correlación entre el grado de reducción del EOG y la extensión de la enfermedad[7,8].

tipalúdicos de síntesis. La tendencia actual es la de evaluar la visión cromática y la función macular cuya alteración sería previa a la afectación electrooculográfica[9]. También se ha propuesto su utilidad junto con el ERG en el seguimiento de los pacientes en tratamiento con **vigabatrina** y **deferoxamina.** Otra situación en la

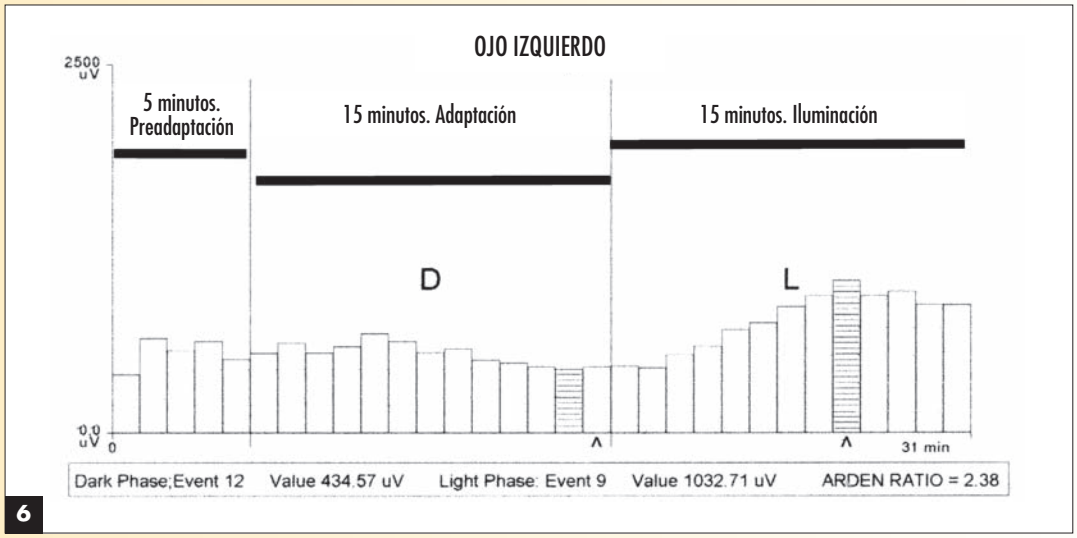
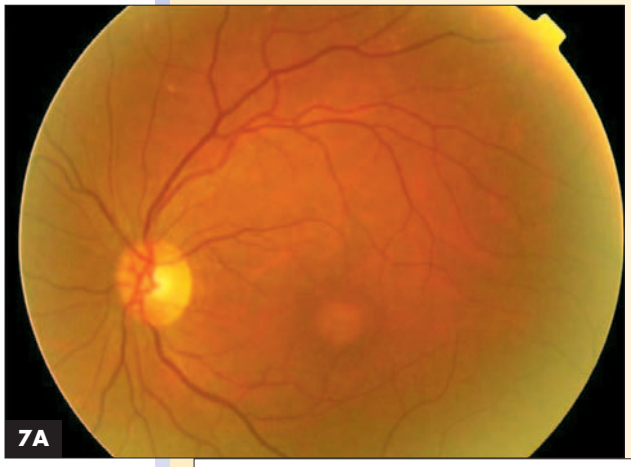


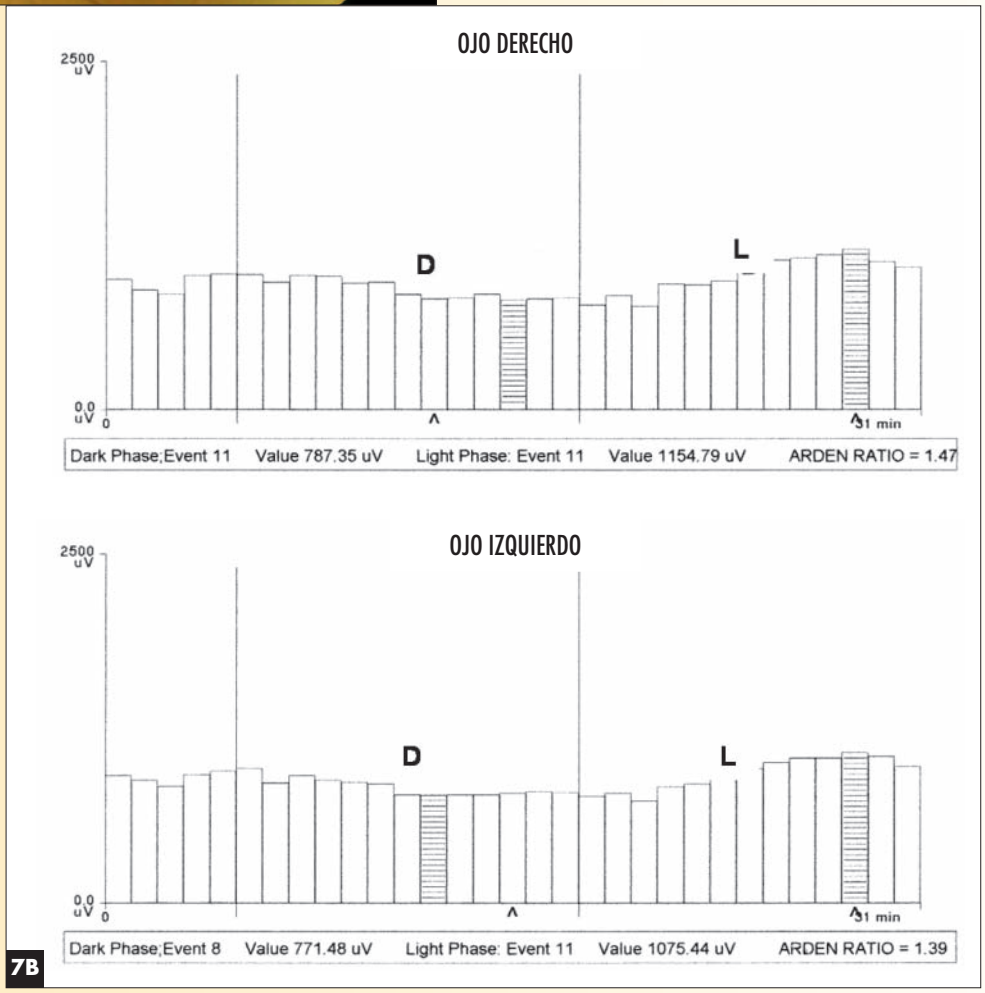
Figura 6. Gráfica de un EOG normal. Para el cálculo del coeficiente de Arden se utiliza el potencial más bajo de la fase de oscuridad (DT) y el más alto de la fase de iluminación (LP).

que se puede utilizar el EOG como un elemento más de seguimiento es en casos de sospecha de **cuerpo extraño metálico intraocular,** en los que podría alterarse antes que el ERG.


7A

En conclusión el EOG es especialmente útil en el diagnóstico de la enfermedad de Best, siendo secundario en otras degeneraciones retinianas hereditarias. Puede ser un buen parámetro de seguimiento en las enfermedades inflamatorias difusas y en la oclusión de vena central de la retina, así como en la monitorización del tratamiento con didanosina. **(Figura 7)**

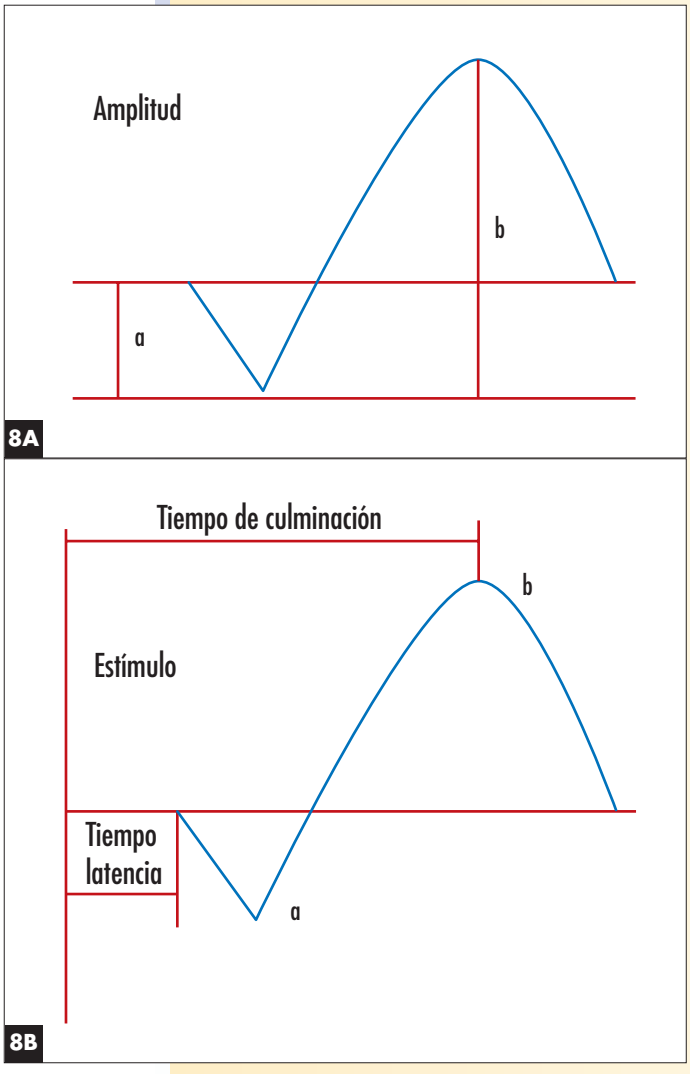
Figura 7. Reducción del coeficiente de Arden en el EOG de un paciente con enfermedad de Best (A y B).



7B

IV. ELECTRORRETINOGRAMA FLASH (ERG)

Electrofisiología: El Electrorretinograma flash (ERG) es el registro de la respuesta eléctrica en masa de los fotorreceptores y células no neuronales de la retina inducida por estímulos luminosos difusos. La respuesta eléctrica retiniana se manifiesta como una onda cuyos principales componentes por orden de aparición son: la **onda a** (negativa), que se origina en los fotorreceptores: conos y bastones, y **las ondas b1 y b2** (positivas) con origen en las células de Müller y las células bipolares. Las **ondas e** o **potenciales oscilatorios** aparecen en la cresta ascendente de la onda b, se forman en las capas medias de la retina (células amacrinas) y se correlacionan con la irrigación de esta zona. Las células ganglionares no participan en el ERG flash. Mediremos la amplitud de las ondas a y b expresada en microvoltios y distinguiremos entre los tiempos de latencia y culminación en milisegundos. **(Figura 8)** A la hora de valorar la morfología de las ondas hablaremos de trazado normal, hipernormal, subnormal y apagado o no detectable. También podemos comparar las ondas a y b y distinguiremos entre trazado negativo-positivo, negativo-negativo y electronegativo. **(Figura 9)**



Se estima que en la retina humana existen unos 130 millones de bastones, un número unas 13 veces superior al número de conos. En la fóvea sólo hay conos y su número se reduce progresivamente hacia la periferia a la vez que aumenta el número de bastones. Para que una alteración retiniana sea detectada mediante el ERG requiere una extensión considerable por lo que, en general, no es una prueba adecuada para el estudio de maculopatías. La retina tiene capacidad dual y responde a la iluminación débil, blancos y grises con su sistema escotópico a través de los bastones y se expresa fundamentalmente con la onda b2. La luz más intensa y los colores son captados por el sistema fotópico (conos) que aportan las ondas a, e y b1.

Figura 8. Métodos de medida de las ondas a y b en el ERG: amplitud (A), tiempo de latencia y tiempo de culminación (B).

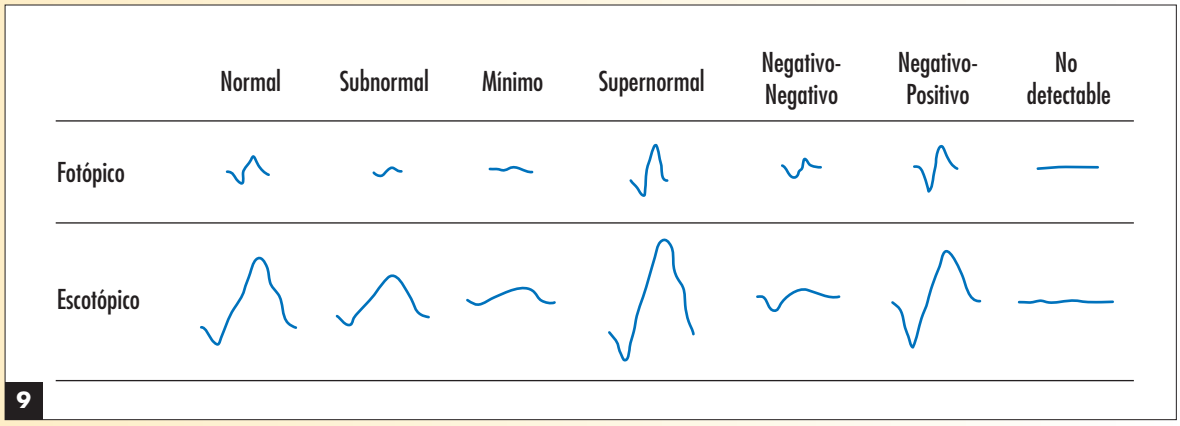


Figura 9. Patrones de las ondas en el ERG en condiciones fotópicas y escotópicas.

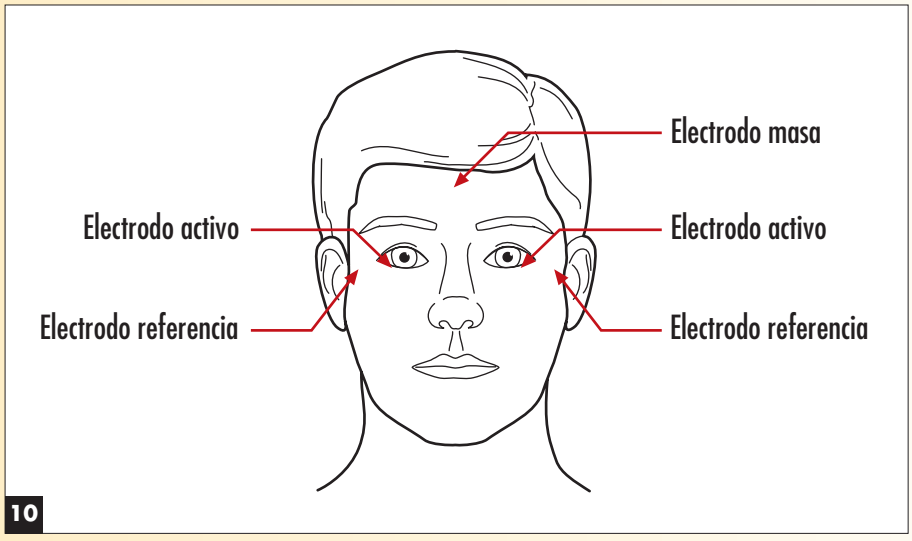


Figura 10. Colocación de los electrodos en el ERG flash, idéntica al mfERG.

Registro: En esta prueba el paciente debe estar en midriasis y tiene una duración de unos 60 minutos. Se colocan dos electrodos corneales y dos electrodos cutáneos de referencia. Se aconseja colocar al paciente ante una pantalla de Ganzfeld. **(Figura 10)** Antes de iniciar la prueba se requiere una adaptación a la oscuridad de 20 minutos de duración. La ISCEV ha establecido un protocolo clínico que consta de 5 pasos: **respuesta de bastones, respuesta combinada** (antes respuesta máxima), **potenciales oscilatorios, respuesta de conos a flash único** y **respuesta flicker.** Los tres primeros se realizan en condiciones escotópicas y los dos últimos en condiciones fotópicas, tras un periodo de 10 minutos de adaptación a la luz para saturar los bastones. **(Figura 11)**

Utilidad clínica: Las **distrofias difusas de fotorreceptores** son las enfermedades en las que clásicamente se ha utilizado el ERG como prueba de diagnóstico y seguimiento. En la **retinosis pigmentaria** y síndromes asociados las alteraciones electrofisiológicas suelen preceder a los cambios

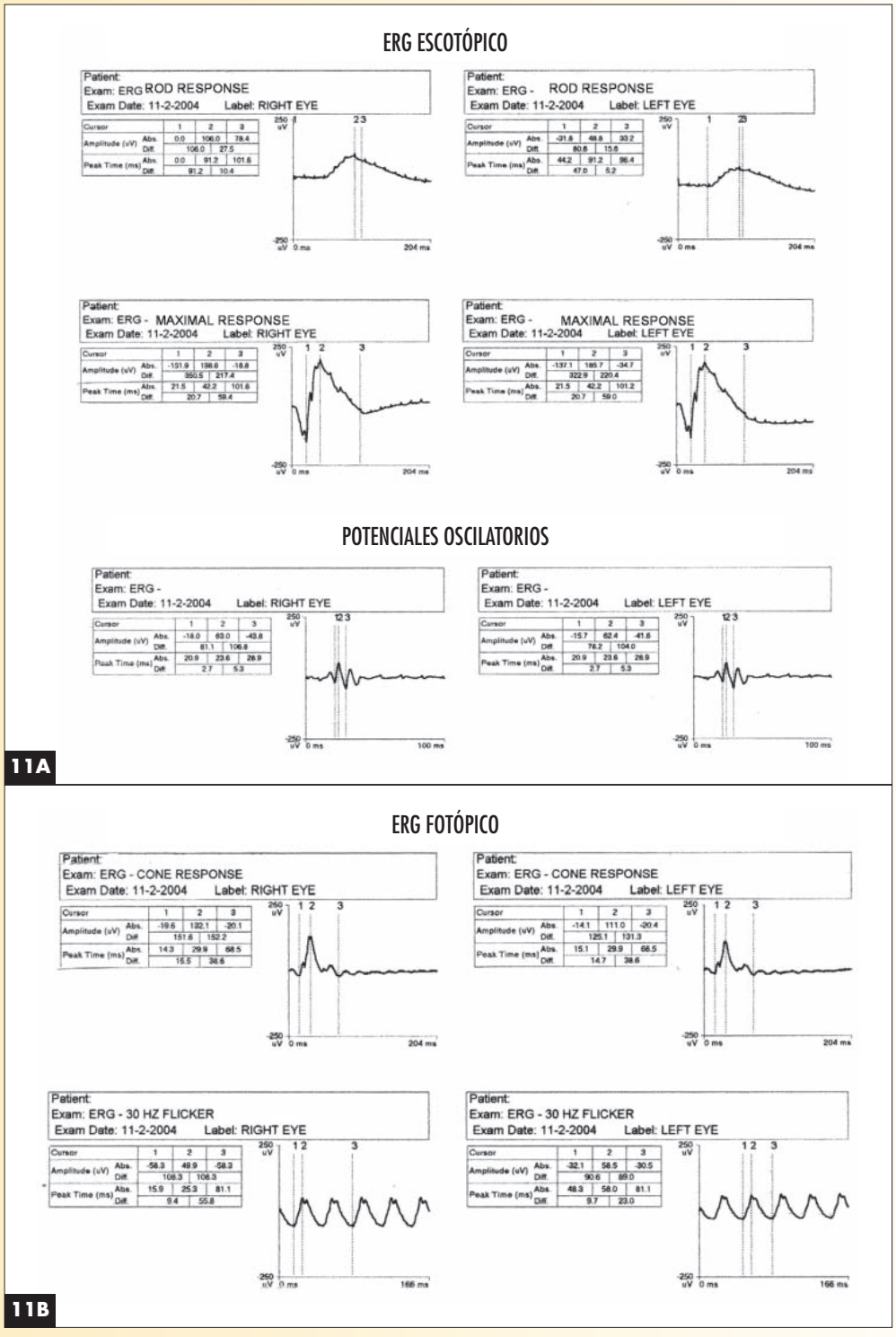
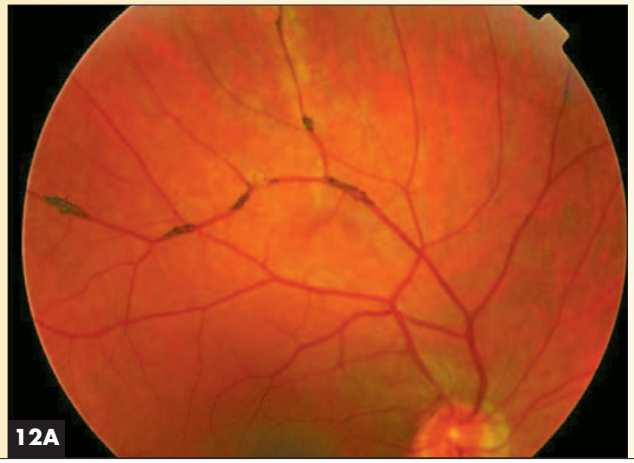


Figura 11. Registro electrorretinográfico normal. Sistema escotópico y potenciales oscilatorios (A) y sistema fotópico (B).



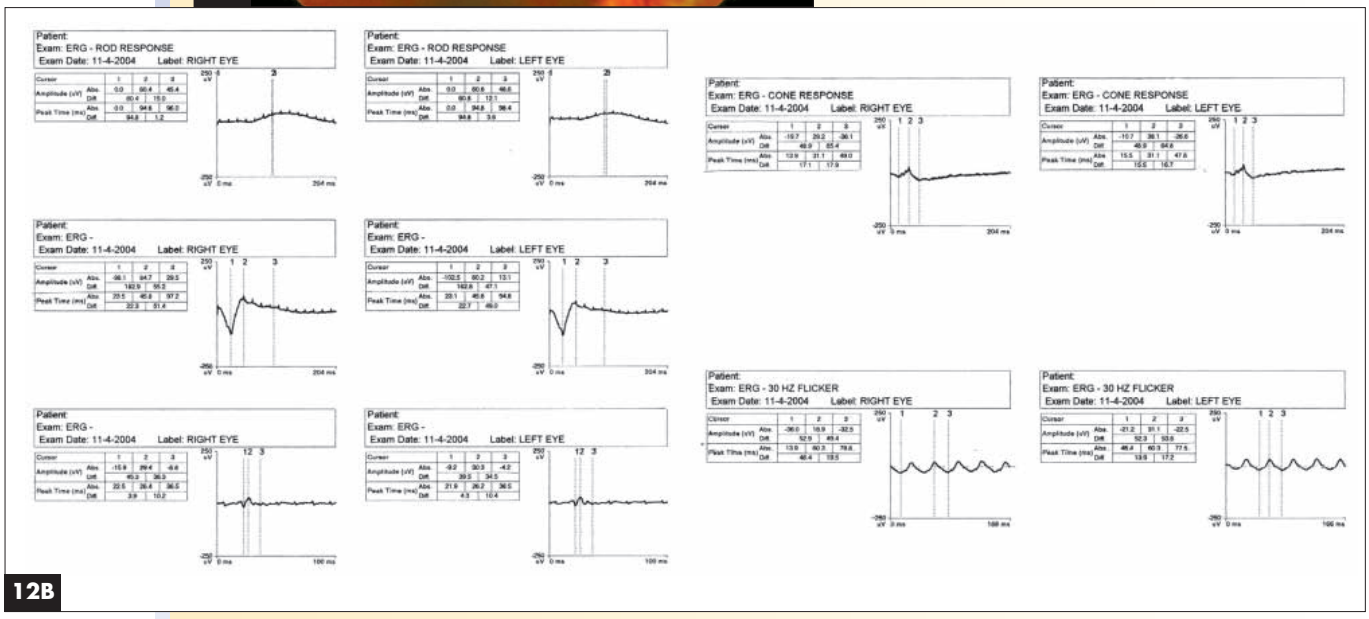
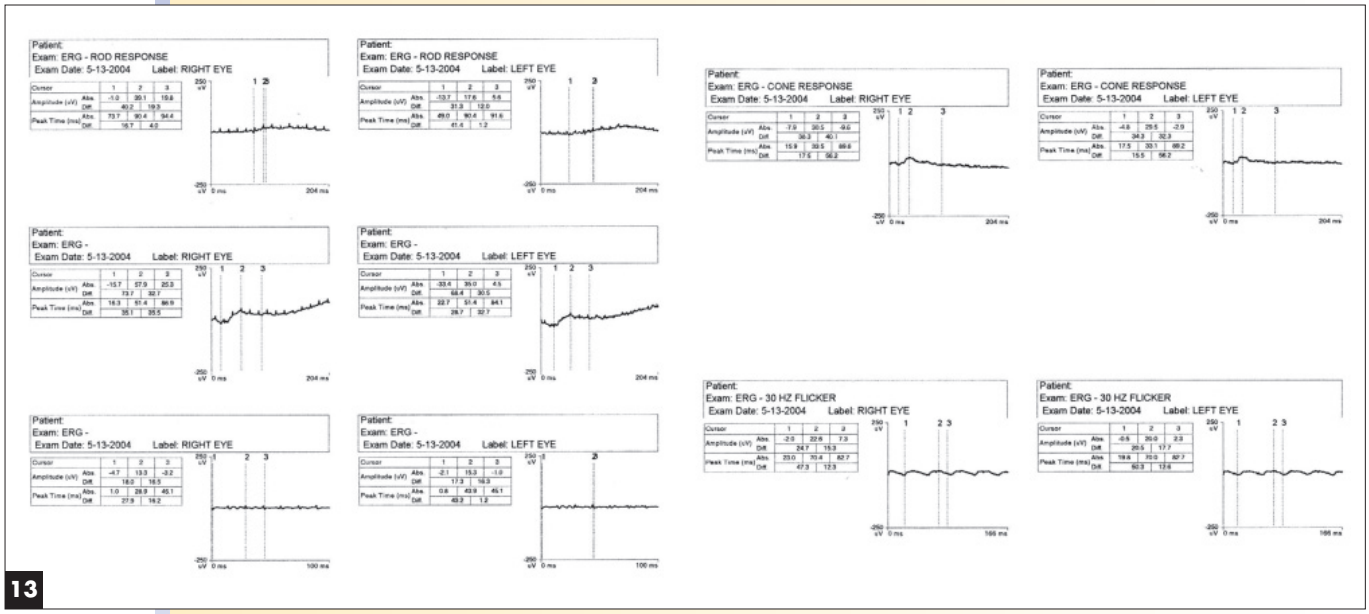


Figura 12. Exploración electrofisiológica apagada en un paciente con retinosis pigmentaria inicial paravascular (A y B).

en fundoscópicos y nos encontramos con trazados apagados en fases precoces evolucionando hacia no detectables. **(Figuras 12 y 13)** En las **distrofias de conos y bastones** el cuadro clínico y el registro electrofisiológico es más estable que en la retinosis pigmentaria y, dependiendo de la afectación predominante, hablamos de **distrofias de conos y bastones** o **de bastones y conos.** Las **distrofias de conos** cursan con una importante afectación de la visión central y cromática y una maculopatía atrófica o en ojo de buey; el ERG muestra una alteración del sistema fotópico con una respuesta escotópica normal. **(Figura 14)**

En la **enfermedad de Stargardt** y en el **fundus flavimaculatus** el diagnóstico debe ser fundoscópico puesto que ERG y EOG presentan resultados muy variables. Los distintos tipos de **ceguera nocturna congénita estacionaria** se clasifican según el aspecto del fondo de ojo y los resultados de las pruebas electrofisiológicas como se resume en la **tabla 1**. Entre las **distrofias coriorretinianas** destacan la **atrofia gyrata,** enfermedad asociada a una alteración en el metabolismo de la ornitina



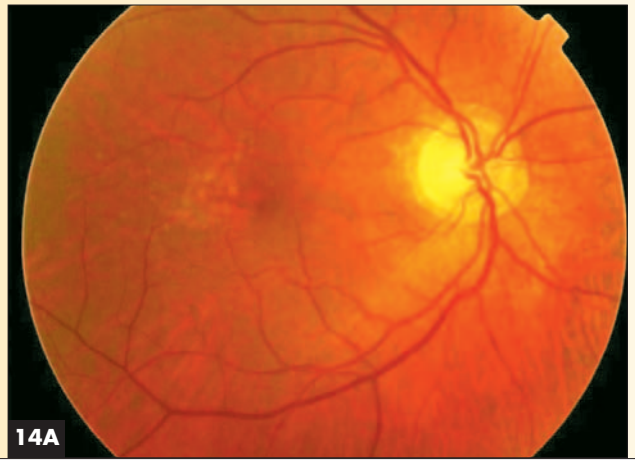
13

Figura 13. ERG abolido o no detectable en una retinosis pigmentaria avanzada. Ver también las figuras 20 A y B.

TABLA 1

Resumen de las características fundoscópicas, herencia y electrofisiología de los diferentes tipos de ceguera nocturna congénita estacionaria, que cursa con dificultades con la visión nocturna con exploración oftalmológica a veces normal.

Tipo	Fondo de ojo	Herencia	ERG escotópico	ERG fotópico
Nougaret tipo I	Normal	AD	Normal	↓ amplitud b_1
Nougaret tipo II	Normal	AD	Ausencia b_2 y ERG negativo-negativo	Normal o ↑ Tiempo culminación b_1
Asociada a miopía	Normal	AR o ligado-X	ERG negativo-negativo. Ausencia pot. oscilatorios en ♀ portadoras	Normal
Schubert-Bornschein	Normal	? Asociado a miopía	Ausencia b_2 y ERG negativo-negativo	↑ Tiempo amplitud b_1 ↑↑ amplitud flicker
Rigg	Normal	?	ERG Subnormal	Normal
Enf. de Oguchi	Mácula oscura y decoloración de periferia	AR	ERG negativo-negativo Recuperación b2 2-12 h oscuridad	Normal o subnormal
Fundus albipunctatus	Puntos blancos dispersos con respeto macular	AR	ERG Subnormal con recuperación tras oscuridad	Normal o subnormal
Manchas de Kandori	Manchas amarillentas en ecuador nasal	AR	ERG negativo-negativo	Normal o subnormal



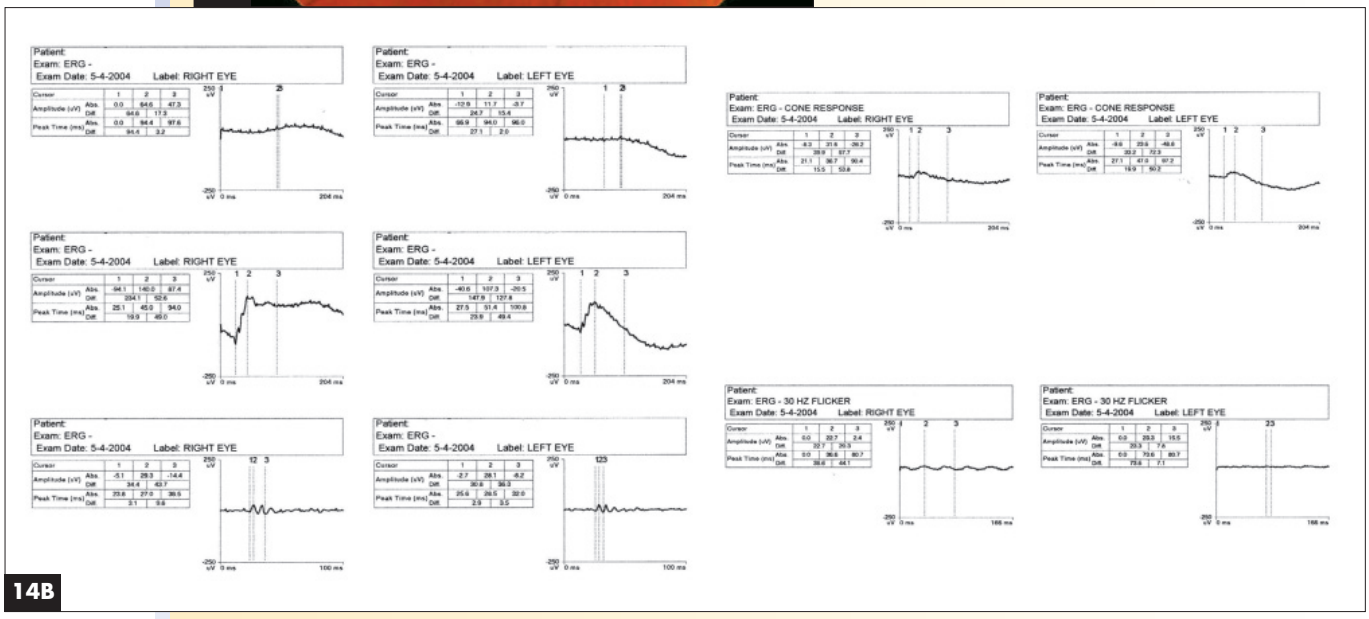


Figura 14. Marcada alteración del sistema fotópico en una distrofia de conos (A y B).

en la que el ERG es subnormal o no detectable. La **coroideremia** es una enfermedad recesiva ligada al sexo en la que los enfermos presentan una afectación marcada del EOG y el ERG muestra una afectación primero de bastones y más tarde de conos. Las **alteraciones vitreorretinianas hereditarias** que cursan con alteración del ERG son la **retinosquisis juvenil ligada al sexo** que muestra un ERG negativo por la afectación de las capas internas retinianas y el **síndrome de Goldmann-Favre,** enfermedad autonómica recesiva que cursa con nictalopia, retinopatía pigmentaria periférica, maculopatía quística, retinosquisis, opacidades subcapsulares en cristalino, bandas vítreas y un ERG no detectable. En las **enfermedades inflamatorias** la afectación electrorretinográfica suele correlacionarse con la extensión de la enfermedad y puede ser un parámetro útil en el seguimiento y cuantificación de la actividad inflamatoria. En la **retinocoroidopatía de Birdshot** se detecta una disminución de la amplitud y aumento del tiempo de culminación de la onda b con afectación más marcada del sistema escotópico, así como una desaparición de los potenciales oscilatorios. En el **síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes** se produce una

TABLA 2

Tabla resumen con las patologías más comunes y la alteración del ERG, EOG y evolución característica.

Enfermedad	ERG escotópico	Potenciales Oscilatorios	ERG fotópico	EOG	Evolución
Coroideremia	Subnormal		Normal inicialmente	↓	Abolición ERG
Enfermedad de Best	Normal	Normal	Normal	Muy alterado	
Distrofia en patrón	Normal	Normal	Normal	Subnormal	
Epitelitis	Normal-subnormal		Normal	↓	Recuperación
Retinosis pigmentaria	↑ culminación onda b			Normal	Puede recuperarse
Desprendimiento retina	Subnormal ± extensión		Normal inicialmente	↓	Abolición ERG
Enfermedades inflamatorias	Subnormal ± extensión	Alterados	Menor afectación	Normal o ↓	Puede recuperarse
Retinosquisis juvenil	Reducción onda b		Normal o ↓ tardía	Normal	Abolición
Obstrucción arteria oftálmica	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	Extinción
Obstrucción arteria central retina	Negativo-negativo	↓	Negativo-negativo	Normal	Abolición
Obstrucción vena central retina	↑ culminación y ↓ amplitud onda b ± isquemia	↓ según isquemia	Afectación más tardía	Normal	Puede recuperarse
Retinopatía diabética		↑ culminación			↓ amplitud
Avitaminosis A	Abolición		Subnormal	Normal	Puede recuperarse
Vigabatrina	Normal	↓	↑ culminación	Normal	Puede recuperarse
Sildenafilo	↑ culminación y ↓ amplitud onda b		Normal	Normal	Recuperación 5 horas
Metalosis	Hipernormal inicialmente		Hipernormal inicialmente	Normal	Abolición onda b
CAR	No detectable		No detectable	Normal	Puede recuperarse
MAR	Negativo-negativo		Negativo-negativo	Normal	Puede recuperarse
Hipertiroidismo	↑		↑	Normal	Normal resolución exoftalmos
Enf. de Cushing	↑		↑		

reducción de la amplitud de las ondas a y b en fase aguda que se recupera en su totalidad con la regresión del cuadro. En la **retinopatía externa zonal aguda (AZOOR)** se produce un aumento del tiempo de latencia de la respuesta flicker junto con una reducción del componente lumínico del EOG[10]. Las **alteraciones vasculares retinianas** provocarán alteraciones que en fases iniciales afectan especialmente al tiempo de culminación de los potenciales oscilatorios. En la **retinopatía diabética** este fenómeno se asocia a un agravamiento de la enfermedad. En la **oclusión de arteria central de la retina** registraremos un ERG negativo-negativo por abolición de la onda b. La **obstrucción de la vena central de la retina** provocará también una reducción de la amplitud y aumento del tiempo de culminación de la onda b y estas alteraciones se correlacionan con el grado de isquemia y el riesgo de neovascularización[11,12]. En la **obliteración de la arteria oftálmica** el ERG no es detectable.

Muchos **fármacos y sustancias tóxicas** pueden provocar alteraciones electrorretinográficas. Los **antipalúdicos de síntesis** sólo afectan al ERG cuando los cambios degenerativos alcanzan la periferia. El ERG de fluorescencia es eficaz en la detección precoz de la toxicidad de estos fármacos, sin embargo su complejidad ha limitado la generalización de su uso. Los **aminoglucósidos,** especialmente en administración intravítrea, pueden provocar una marcada reducción en la amplitud del ERG. La **vigabatrina,** asociada a reducciones concéntricas del campo visual, produce una reducción de la amplitud junto con aumento del tiempo de culminación de la onda b de los conos, así como una reducción de los potenciales oscilatorios[13]. El **sildenafilo** parece provocar alteraciones reversibles de la amplitud y tiempos de culminación de la respuesta escotópica. Algunos autores han asociado el **hexafluoruro de azufre (SF_6)** y el **aceite de silicona,** especialmente la silicona pesada, con reducciones en la amplitud de las ondas a y b. Los **cuerpos extraños intraoculares de hierro o de cobre** inicialmente pueden dar un ERG hipernormal con una reducción progresiva de la onda b hasta su abolición. Otras sustancias como la clorpromazina, tioridazina, indometacina, quinina, metanol, cisplatino, deferoxamina, etc. pueden alterar la respuesta ERG. La **avitaminosis A** afecta especialmente al sistema escotópico y se produce una recuperación electrorretinográfica tras la administración de vitamina A.

Las **lesiones del nervio óptico** y **células ganglionares** generalmente no afectan al ERG flash. En el **desprendimiento de retina** la reducción de las ondas a y b es proporcional a su extensión. La **retinopatía asociada al cáncer (CAR)** (pulmón y endometrio) provoca una destrucción de los fotorreceptores con un ERG subnormal o no detectable, mientras que la **retinopatía asociada al melanoma cutáneo (MAR)** produce una afectación predominante de las células bipolares con lo que el ERG es electronegativo con una onda b abolida. **(Tabla 2)**

V. ELECTRORRETINOGRAMA MULTIFOCAL (mfERG)

Electrofisiología: El mfERG fue introducido por Sutter y Tran en 1992 y consiste en la estimulación simultánea de diferentes áreas de la retina central permitiendo la obtención de un mapa topográfico de la respuesta de los 30 a 50º centrales de la retina[14].

Registro: La Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica para la Visión (ISCEV) no ha establecido todavía un patrón estándar para realizar esta prueba, sin embargo ha publicado unas recomendaciones generales[15] con el objetivo de obtener resultados reproducibles e interpretables y para minimizar los artefactos. **(Figura 10)**

El estímulo se presenta en una pantalla de luminancia constante dividida en 61, 103 o 241 hexágonos, de mayor superficie cuanto más periféricos, que alternan de blanco a negro de forma pseudorandomizada. Los trazados del mfERG no son respuestas directas de cada región de la retina sino inferencias matemáticas a través de una función de correlación cruzada entre la señal obtenida y el patrón que aparece en la pantalla[16].

La respuesta de primer orden (kernel K1) del mfERG es una onda bifásica con un componente negativo inicial (N1) seguido de un pico positivo (P1). A veces podemos encontrar una segunda onda negativa final (N2). Se trata de una respuesta lineal de morfología parecida a la onda del ERG fotópico convencional: la N1 está producida al igual que la onda a por los fotorreceptores, mientras que la P1 está formada básicamente por las células bipolares, al igual que la onda b y parte de los potenciales oscilatorios[17,18]. **(Figura 15)**

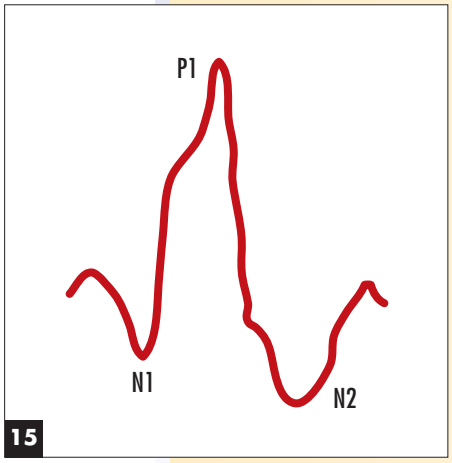
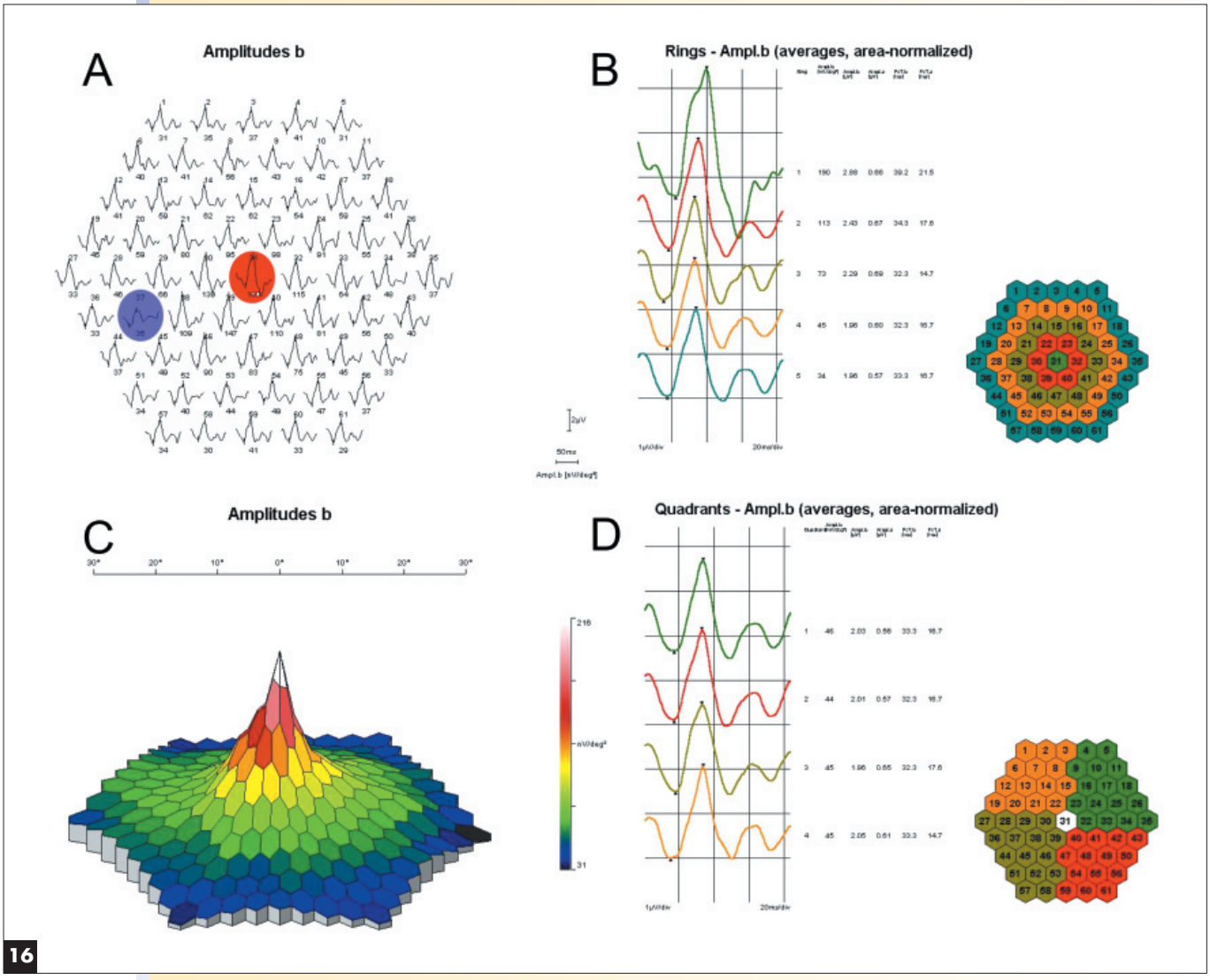


Figura 15: Respuesta de primer orden en el mfERG. Onda N1, P1 y N2.

Al tratarse de una prueba topográfica, además de las amplitudes y latencias de la onda obtenemos la densidad de la respuesta retiniana de cada hexágono expresada en nanovoltios por grado al cuadrado. Existen unos componentes de segundo y tercer orden (kernel K2 y K3) no lineales, producidos principalmente por las capas más internas de la retina, con contribución de las células ganglionares y que habitualmente no se estudian[18,19,20].

Los resultados se pueden presentar como un mapa de ondas en el que cada onda representa la actividad de un área del polo posterior; por grupos, que pueden ser anillos concéntricos alrededor de la fóvea o cuadrantes o bien como una figura tridimensional; esta última es de utilidad descriptiva pero no puede ser usada como único método de análisis[18]. **(Figura 16)**

Utilidad clínica: Al tratarse de una técnica reciente sus aplicaciones clínicas están en estudio. Con el mfERG puede valorarse la función de todas las capas de la retina si se consideran las ondas de primer y segundo orden; por otra parte nos ofrece la posibilidad de realizar un estudio objetivo del campo visual. Se ha propuesto su uso en el diagnóstico y seguimiento de

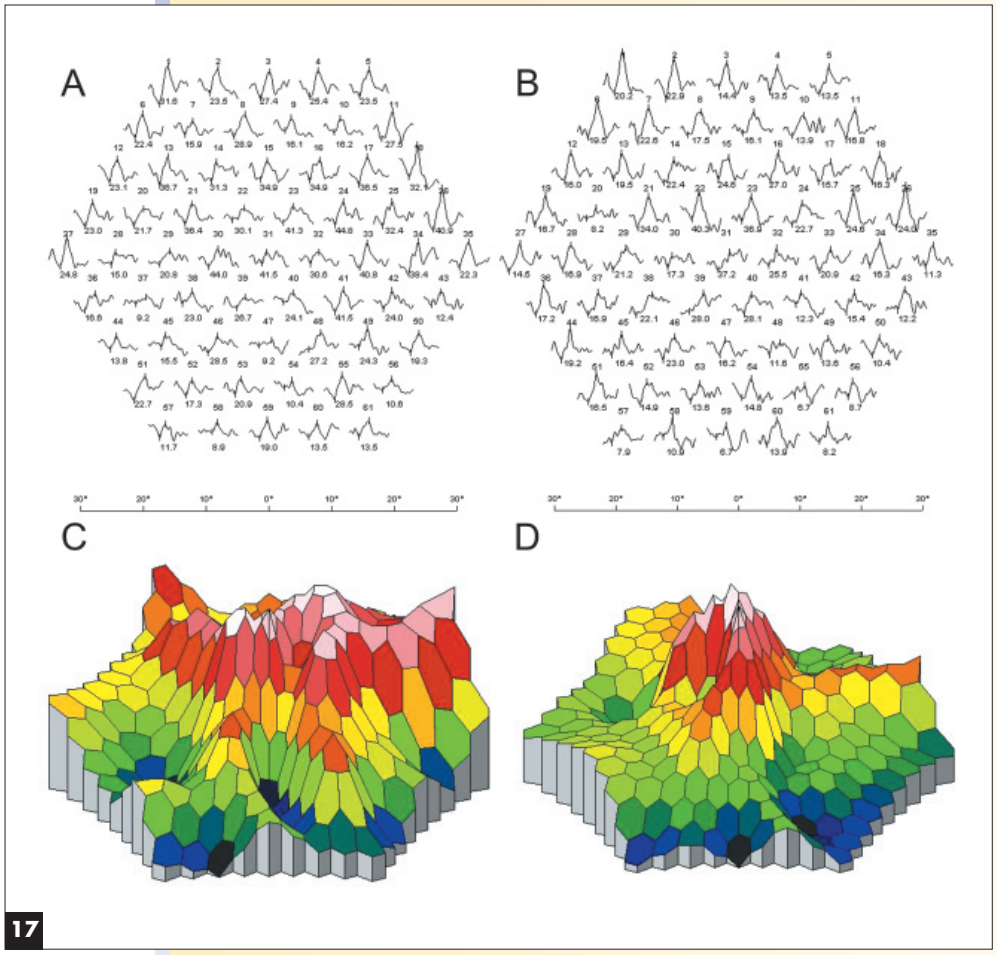


16

Figura 16. mfERG normal: Mapa de ondas (A), área central en rojo y mancha ciega en azul y representación tridimensional (C) de la densidad de la onda P1. Análisis por anillos (B) y cuadrantes (D) de las ondas N1 y P1.

diversas patologías como maculopatías, enfermedades de la capa externa e interna retinianas y afecciones de las células ganglionares y de la vía óptica [16,17,18,21,22].

Maculopatías: El mfERG es muy sensible a las alteraciones de los fotorreceptores y puede detectar y delimitar la extensión de lesiones incluso antes de que podamos ver cambios fundoscópicos. En casos de **degeneración macular asociada a la edad** la afectación de la densidad de respuesta y del tiempo de latencia es mayor en las formas húmedas que en las atróficas[23]. El electrorretinograma multifocal es especialmente útil en el seguimiento de la DMAE y en las **membranas neovasculares asociadas a miopía,** sobre todo tras la aplicación de tratamientos como la terapia fotodinámica[24,25,26,27,28]. **(Figura 17)**



17

Figura 17. mfERG de un paciente antes (A, C) y después de TFD (B, D). Se observa una recuperación de las ondas del anillo paracentral y de la figura tridimensional.

El mfERG se ha utilizado para valorar la posible **toxicidad** de la tinción con **verde de indocianina** para la cirugía del agujero macular sin que pudiera demostrarse su efecto nocivo[29]. Por otra parte también se ha utilizado para valorar el efecto de la cirugía tanto de agujero macular como en extracción de **membranas epirretinianas,** en ambos casos se constata una disminución de la densidad de las respuestas pre-cirugía y una recuperación mantenida a los tres y seis meses, aunque esta mejoría no siempre se correlaciona con la recuperación de agudeza visual ni con los hallazgos en tomografía de coherencia óptica[30,31,32]. En la **enfermedad de Stargardt** nos permite un diagnóstico precoz y seguimiento de la afectación selectiva macular en forma de desaparición de la respuesta central con relativa preservación de los anillos más periféricos. Los tiempos de latencia están sólo moderadamente afectados[33]. En la **distrofia de conos** el mfERG puede darnos un diagnóstico precoz mostrando una abolición o reducción de las respuestas antes de que se afecte la respuesta de conos del ERG convencional[34]. En la **distrofia macular oculta** que cursa con disminución de agudeza visual sin alteración fundoscópica podemos encontrar una disociación entre los resultados normales del ERG Ganzfeld y la severa afectación de la densidad de las respuestas en los dos anillos centrales del mfERG. El retraso de los tiempos de latencia es muy variable y aumenta con la edad de los pacientes[35,36]. **(Figura 18)**

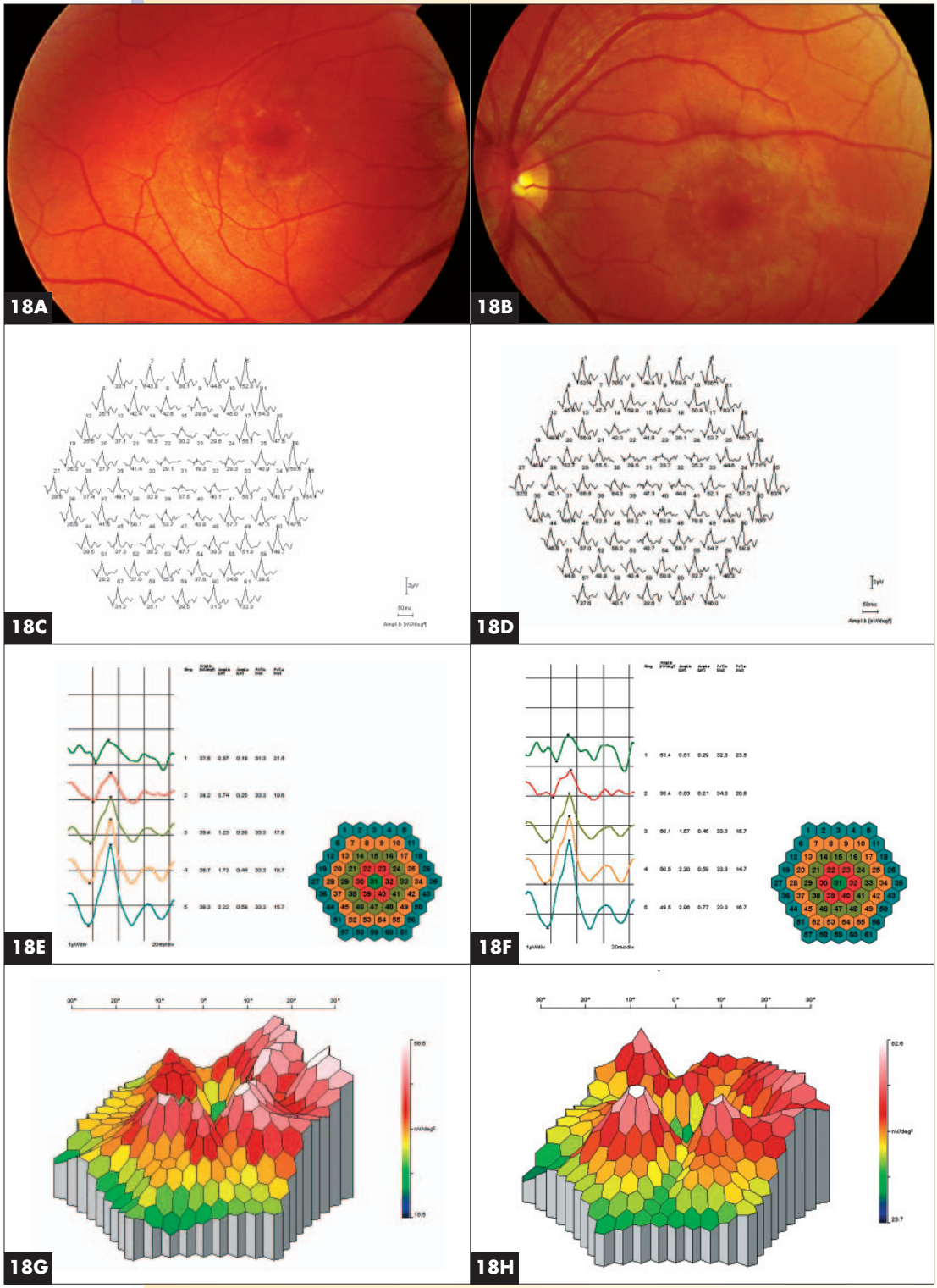
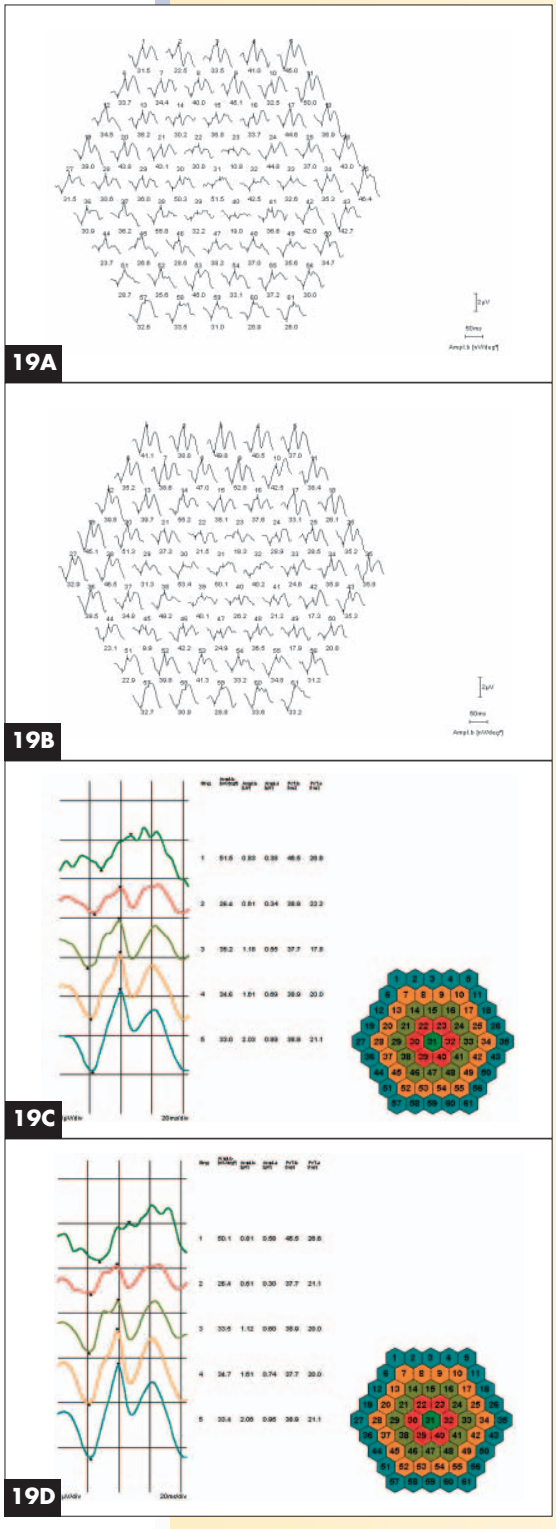


Figura 18. Retinografías de un paciente con enfermedad de Stargardt (A y B). En el mapa de ondas (C y D) se observa claramente la afectación selectiva del área macular. La respuesta por anillos (E y F) muestra una afectación selectiva de los anillos 1 y 2 con preservación de la respuesta de los anillo 4 y 5. La figura tridimensional (G y H) ha perdido el pico central y presenta un aspecto anómalo.



El papel del mfERG en la **coroidopatía serosa central** se ha puesto de manifiesto en diferentes artículos en los que se demuestra una reducción de la densidad de la respuesta del mfERG asociada o no a una alteración de los tiempos de latencia en las zonas retinianas con afectación oftalmoscópicamente aparente[37,38]. Algunos autores sugieren la utilidad de esta prueba en el diagnóstico de la afectación silente del ojo contralateral, considerando la coroidopatía serosa central como una enfermedad multifocal del epitelio pigmentario[39]. En casos de **maculopatía solar** el mfERG es capaz de detectar alteraciones en los anillos centrales no sólo en los casos asociados a escotomas relativos objetivables con campimetría, sino también en casos en los que el resto de las pruebas realizadas son normales[40].

Enfermedades de la capa externa retiniana: El mfERG es de especial utilidad en el diagnóstico precoz de toxicidad asociada a fármacos como la **cloroquina o hidroxicloroquina** en la que puede mostrar en fases preclínicas una disminución de la densidad de las ondas N_1 y P1 en el anillo paracentral con conservación relativa de las respuestas del anillo central y de los anillos periféricos[41,42]. Se han descrito algunos efectos secundarios visuales asociados al **sildenafilo** por alteración de la función de los conos. El mfERG muestra un aumento de los tiempos de latencia de las áreas central y perifoveal sin reducción de las densidades de las ondas. Estos parámetros se normalizan a las 5 horas de la administración del fármaco[43]. **(Figura 19)**

Figura 19: mfERG de una paciente con maculopatía en ojo de buey establecida secundaria a toxicidad por cloroquina. En el mapa de ondas (A y B) vemos una abolición de las respuestas de las áreas más centrales y en la representación por anillos se demuestra la marcada afectación de los anillos central y perifoveal con conservación de los anillos más periféricos.

La **retinosis pigmentaria** puede presentar un retraso de las latencias en el mfERG previo a la disminución de la densidad de las ondas y a la afectación del ERG convencional y del campo visual[44,45]. Se ha demostrado una disfunción parcheada del mapa de ondas del mfERG en individuos portadores de retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X sin que se asocien a signos fundoscópicos ni a defectos campimétricos[46]. Ya en fases avanzadas, en las que el ERG con pantalla de Ganzfeld muestra una abolición de las respuestas, en el mfERG suele conservarse la respuesta de los 10-15º centrales con severa reducción del resto. **(Figura 20)**

En el **síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes** se observan alteraciones muy variables de las densidades de las ondas del mfERG que pueden estar incluso en valores superiores a la normalidad en fases muy iniciales para posteriormente disminuir hasta cifras normales o por debajo de la normalidad, siendo un reflejo de la disfunción de los fotorreceptores. No se observa alteración de los tiempos de latencia[47]. Típicamente podemos encontrar una depresión generalizada de la densidad asociada a reducción de la respuesta focal alrededor del nervio óptico, así como en otras áreas retinianas que se recupera entre 6 y 18 semanas después del inicio de los síntomas[48]. Se ha propuesto un patrón similar en otras enfermedades inflamatorias que comprometen el complejo epitelio pigmentario fotorreceptor como en el **síndrome de ensanchamiento idiopático de la mancha ciega, la retinopatía de Birdshot o la coriorretinopatía punctata interna**[47,49,50]. **(Figura 21)**

Enfermedades de la capa interna retiniana: Se ha propuesto el uso del mfERG en el diagnóstico precoz de la **retinopatía diabética:** inicialmente, la afectación de las capas más internas de la retina, que puede cursar con un aspecto fundoscópico normal, puede provocar aumento de las latencias y disminución de la amplitud de las ondas de segundo orden antes de que se altere el componente de primer orden originado en las capas más externas de la retina[51]. En cuanto al **edema macular diabético** se ha encontrado una correlación entre el grosor de la retina medida con OCT, la reducción de la densidad de respuesta eléctrica retiniana y el retraso de las latencias medidas mediante mfERG y la agudeza visual[52]. Otras enfermedades vasculares como las **oclusiones venosas** muestran una buena correlación entre los defectos campimétricos asociados a la isquemia retiniana y los descensos acusados de la densidad de las respuestas del mfERG. El resto de la retina, sin afectación clínica ni campimétrica objetivable, muestra una disminución difusa y poco acusada de la densidad de las respuestas mientras que los tiempos de latencia presentan una gran variabilidad[53]. En el caso de la **oclusión de rama arterial** el mfERG presenta una afectación global de las ondas N_1, P_1 y especialmente de la N_2 con un retraso de los tiempos de latencia, pero son los componentes de segundo orden los que se afectan más específicamente en este cuadro[54]. **(Figura 22)**

Se ha estudiado la respuesta del electrorretinograma multifocal en pacientes con **desprendimiento de retina** antes y después de la intervención quirúrgica. En este caso el parámetro más afectado en las zonas desprendidas es la densidad de la respuesta de las ondas N_1 y P_1 que presentaban un incremento significativo tras la resolución del desprendimiento. Las alteraciones en los tiempos de latencia no mostraron diferencias significativas[55,56]. **(Figura 23)**

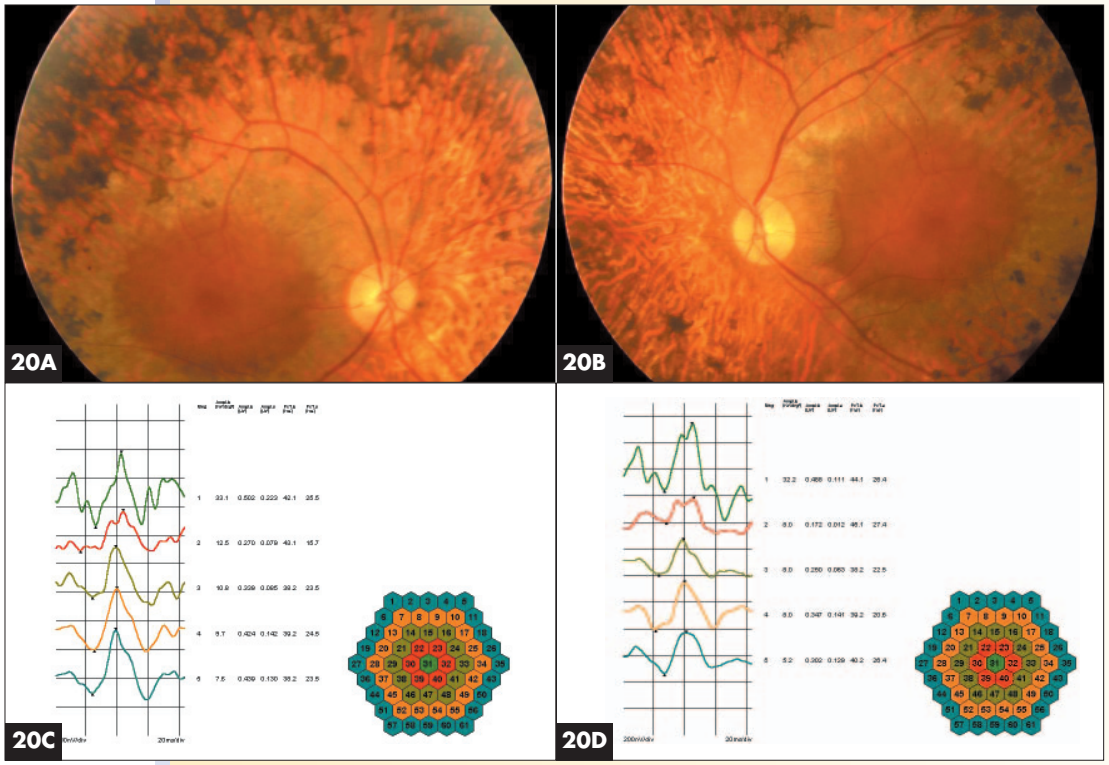


Figura 20: Retinografías de un paciente con retinosis pigmentaria avanzada (A y B). En la respuesta por anillos se observa una reducción generalizada de la densidad de las ondas y sobre todo un aumento muy marcado de los tiempos de latencia (C y D).

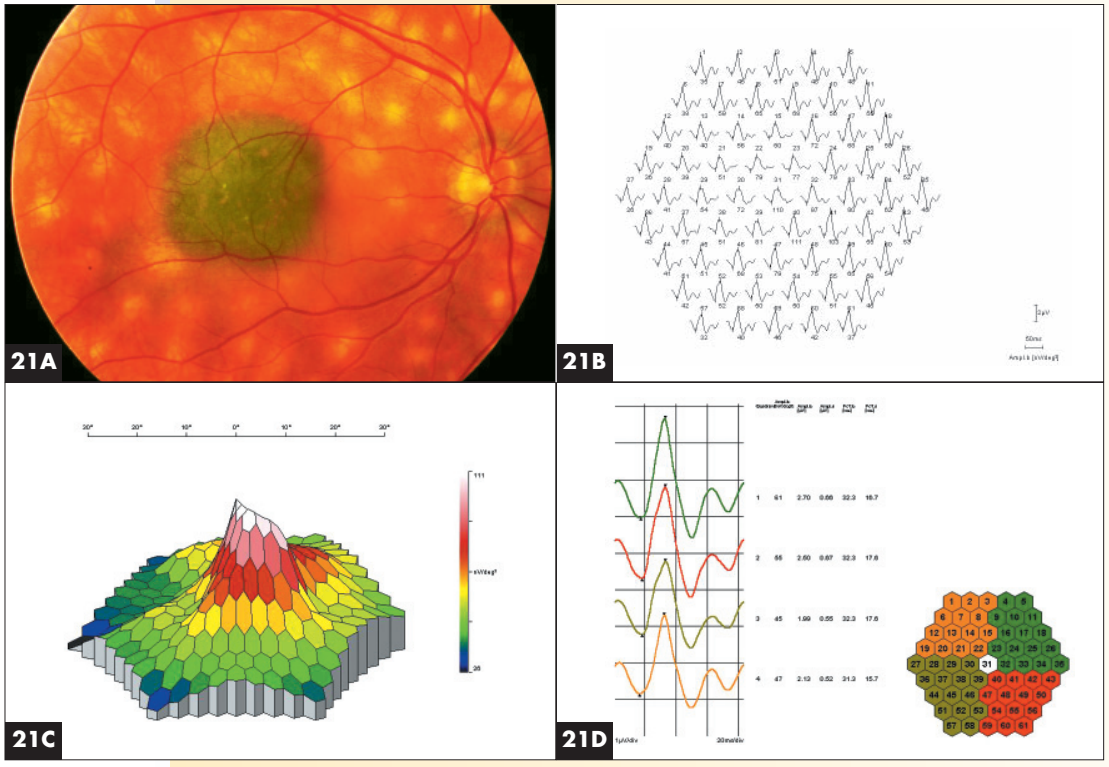


Figura 21: Retinografía de un paciente con retinopatía de Birdshot que presenta además un nevus en el área macular (A). En el mapa de ondas (B) vemos una reducción leve de la amplitud de las ondas centrales que puede estar en relación bien con el nevus bien con la retinopatía de Birdshot. En la representación por cuadrantes aparece un aumento de la densidad de las respuestas en cuadrantes nasales con respecto a los cuadrantes temporales. Finalmente la figura tridimensional muestra un leve aplanamiento central y una elevación nasal con depresión temporal.

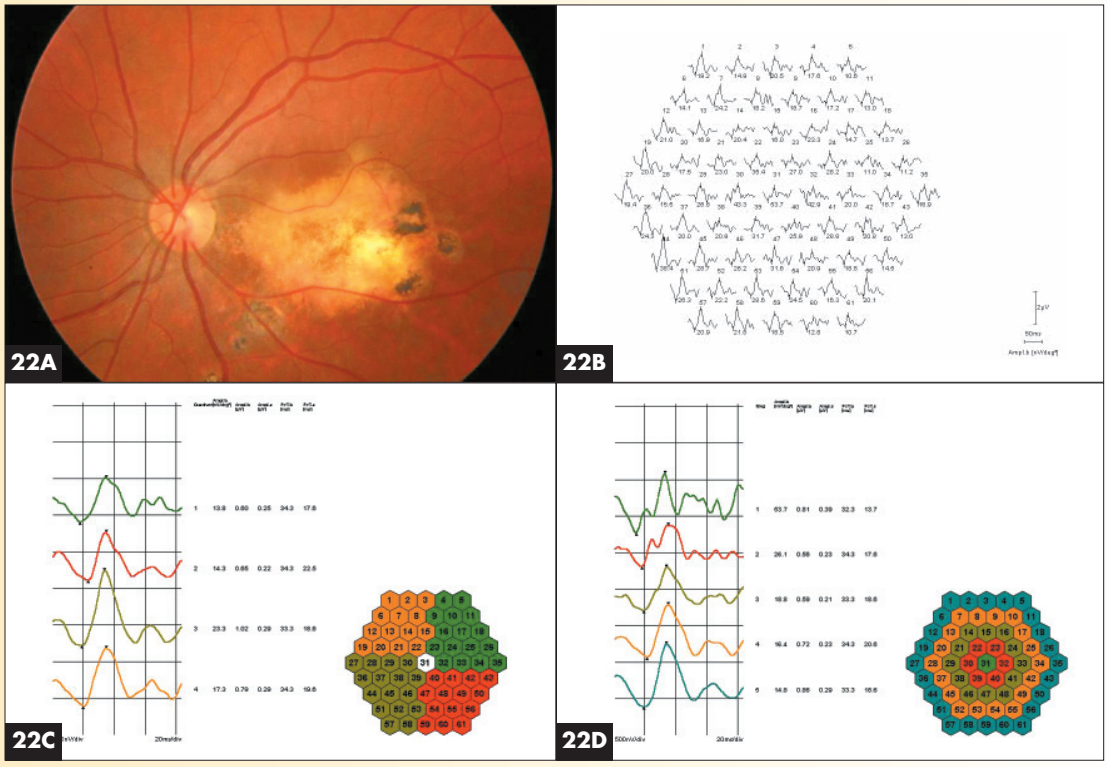


Figura 22: Retinografía de una paciente con coriorretinitis por toxoplasma con afectación macular severa (A). En el mapa de ondas (B) podemos ver una reducción marcada de la amplitud de las respuestas en el área central y temporal. Esta reducción más marcada de las respuestas del área temporal se confirma en la representación por cuadrantes (C). La respuesta analizada por anillos muestra una disminución muy marcada de la densidad de las respuestas de las dos áreas centrales con una relativa conservación de los anillos más periféricos.

Enfermedades de las células ganglionares y de la vía óptica: habitualmente los pacientes con enfermedades del nervio óptico como la **atrofia dominante autosómica,** la **neuropatía óptica isquémica** o la **neuropatía retrobulbar** presentan respuestas normales o discretamente inferiores a la normalidad[51,57,58]. En un reciente estudio se describe una nueva onda situada en la pendiente descendente de la P_1 originada por las células ganglionares. Se ha comprobado que desaparece en pacientes con **neuritis óptica,** reapareciendo al resolverse el cuadro[59]. **(Figura 24)**

Se han realizado múltiples estudios para valorar la utilidad del mfERG en el diagnóstico precoz del **glaucoma** basados en la contribución de las células ganglionares en el componente de segundo orden[60,61]. En algunos casos se ha observado la alteración electrofisiológica previa a la afectación campimétrica, sin embargo los estudios más recientes no han confirmado la utilidad del mfERG en el diagnóstico precoz del glaucoma[62].

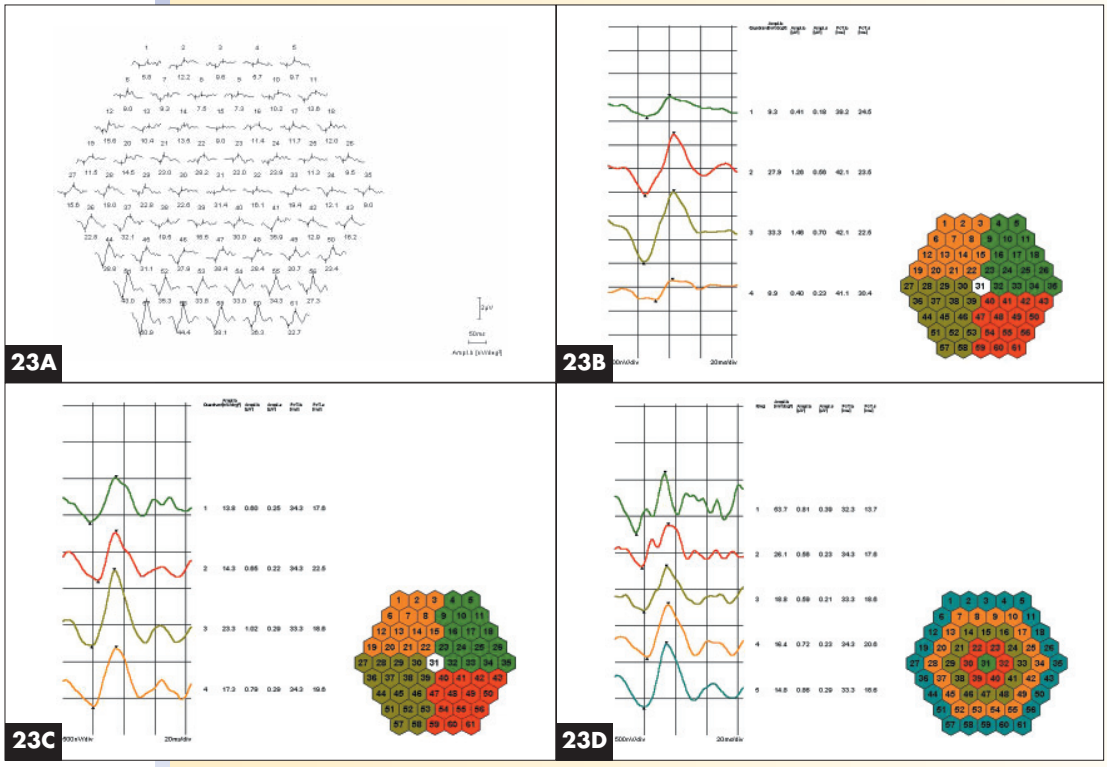


Figura 23: En la representación del mapa de ondas del mfERG de este paciente con desprendimiento de retina vemos una disminución significativa de las amplitudes de las ondas N1 y P1 en la zona correspondiente a la hemirretina inferior (A). El mapa de cuadrantes confirma la mayor afectación de la hemirretina inferior por la morfología del desprendimiento (B).

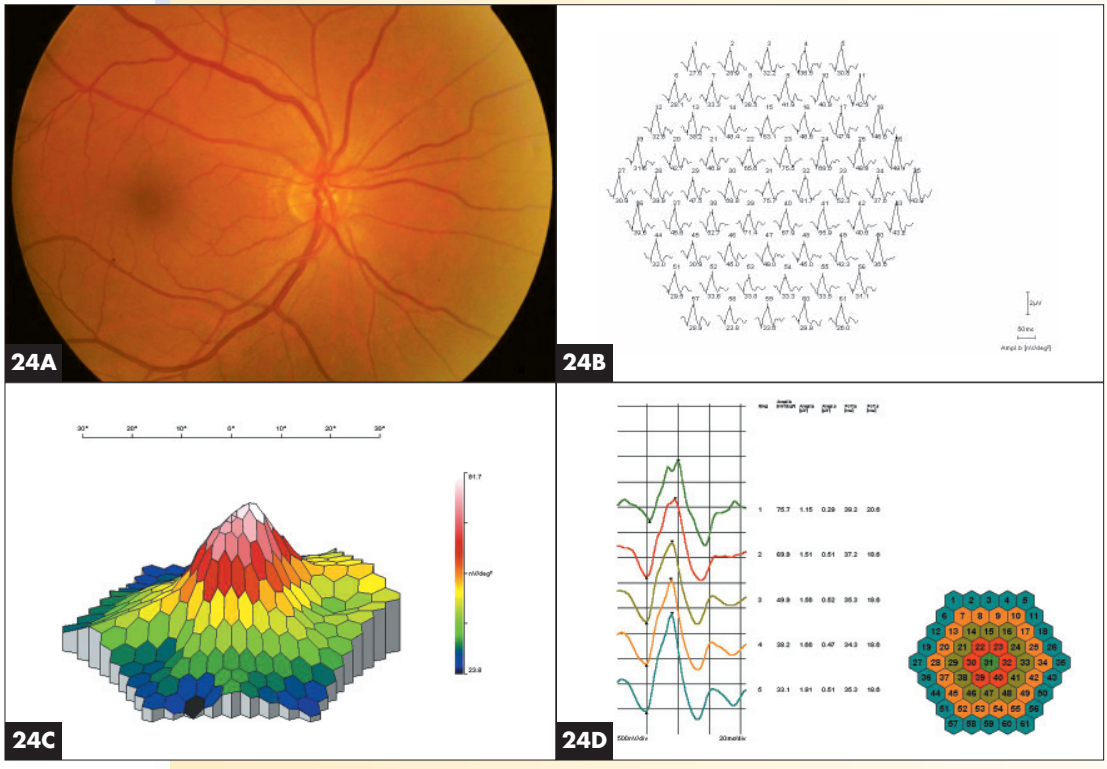


Figura 24: Retinografía de una paciente con una neuritis retrobulbar (A). En el mfERG muestra una ligera disminución de las respuestas de la onda P1 sin alteración de la morfología de las ondas (B). La representación por anillos (D) confirma la afectación de la P1 sin alteración significativa de los tiempos de latencia. La figura tridimensional presenta un discreto aplanamiento del pico foveal.

VI. ELECTRORRETINOGRAMA PATRÓN (pERG)

Electrofisiología: El pERG consiste en la medición de la respuesta retiniana central ante un estímulo estructurado, generalmente un damero de luminancia constante que alterna blanco y negro. Dependiendo de la frecuencia de alternancia del estímulo obtendremos el pERG transitorio o "transient" (menos de 6 cambios por segundo, 3 Hz), o bien el pERG regular o "steady-state" (proceso de inversión superior a 10 veces por segundo, 5 Hz). Se trata de una prueba muy interesante puesto que evalúa la función macular a diferencia del ERG convencional que evalúa la respuesta retiniana en masa. Además permite la diferenciación electrofisiológica entre maculopatías y neuropatías y facilita la interpretación de los potenciales evocados visuales[63,64].

La respuesta que obtenemos mediante el pERG transitorio consiste en una onda negativa inicial (N_{35}) que habitualmente no se estudia, una onda positiva alrededor de los 50 milisegundos (P_{50}) y una onda negativa aproximadamente a los 95 milisegundos (N_{95}). Todavía no se conoce el origen exacto de estos dos componentes, pero parece que la onda N_{95} se genera en las células ganglionares; hasta un 70% de la onda P_{50} procede de las células ganglionares y además intervienen capas más externas de la retina con participación de los fotorreceptores maculares, por lo que esta onda se considera un índice de la función macular. Habitualmente valoramos la amplitud y latencia de las ondas P_{50} y N_{95}[63,65,66,67,68]. **(Figura 25)**

En el pERG "steady-state" se produce un acúmulo sucesivo de las ondas, con lo que se obtiene una onda sinusoidal que requiere de análisis de Fournier para su interpretación. **(Figura 26)** En la práctica clínica habitual se utiliza básicamente el pERG transitorio y es al que nos vamos a referir a partir de ahora[63,69,71].

Registro: La ISCEV (Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica para la Visión) ha establecido un patrón estándar para el registro del pERG[71].

Se recomienda realizar la prueba binocularmente, sin midriasis y con la refracción adecuada a la distancia de la pantalla. Se colocan 2 electrodos en la córnea o en la conjuntiva bulbar inferior de manera que no interfieran con el eje visual, se fijan 2 electrodos de referencia en el canto externo de cada ojo y un electrodo masa en la frente. **(Figura 27)** Se sitúa al paciente frente a la pantalla de estimulación que contará con un punto de fijación central. Se recomienda obtener unas 150 a 200 respuestas para aumentar la relación señal-ruido. La duración de la prueba es de unos 30 minutos[70]. Se trabaja con valores unas 100 veces inferiores a los del ERG convencional, por lo que es especialmente importante minimizar y filtrar los artefactos relacionados con movimientos oculares y parpadeos del paciente. Individuos con visiones muy bajas, inferiores a 1/10 en el ojo peor, no pueden ver el estímulo y las respuestas obtenidas no son valorables[63,71,72].

Utilidad clínica: Muchas enfermedades retinianas cursan con alteración del pERG. Se han seleccionado aquellas situaciones en las que el pERG tiene mayor interés en el diagnóstico o en el seguimiento.

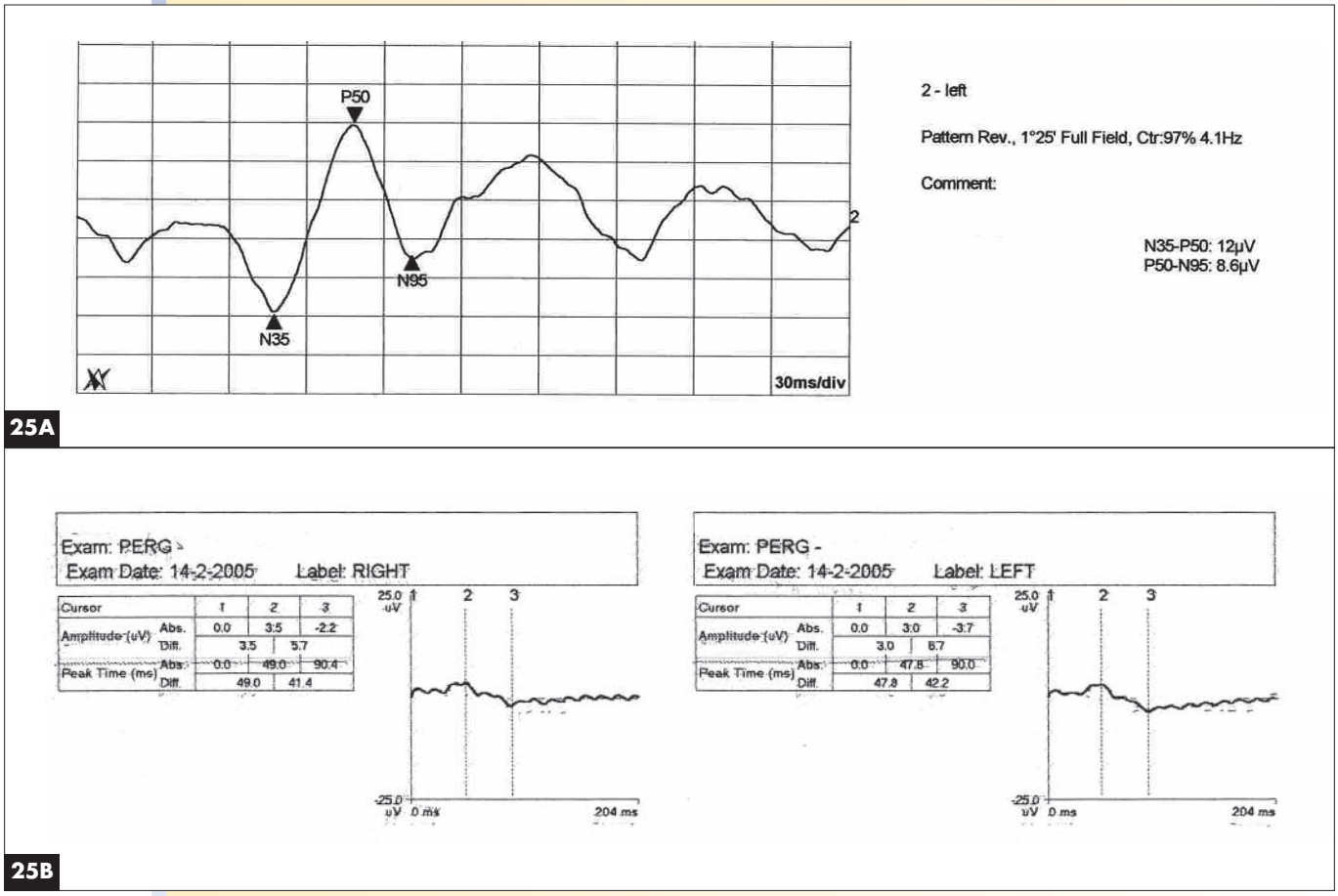


Figura 25: Respuesta del pERG transitorio con las ondas N_{35}, P_{50} y N_{95} en una representación esquemática (A) y en un paciente normal (B).

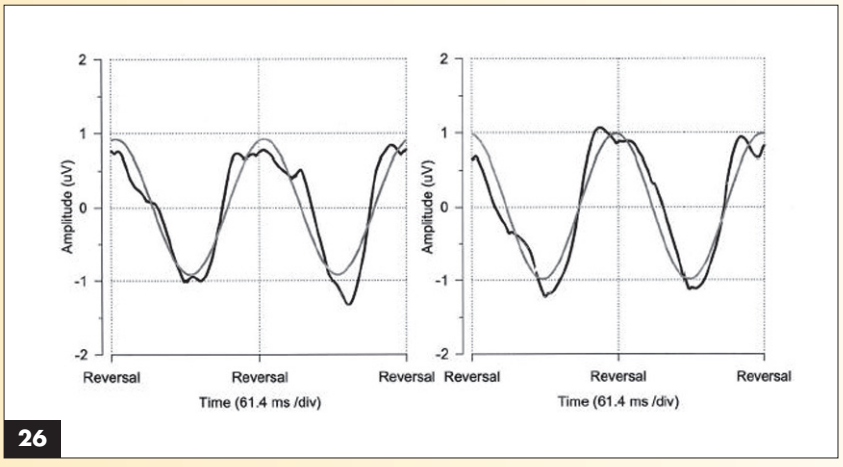


Figura 26: Con el pERG "steady-state" se obtiene una onda sinusoidal.

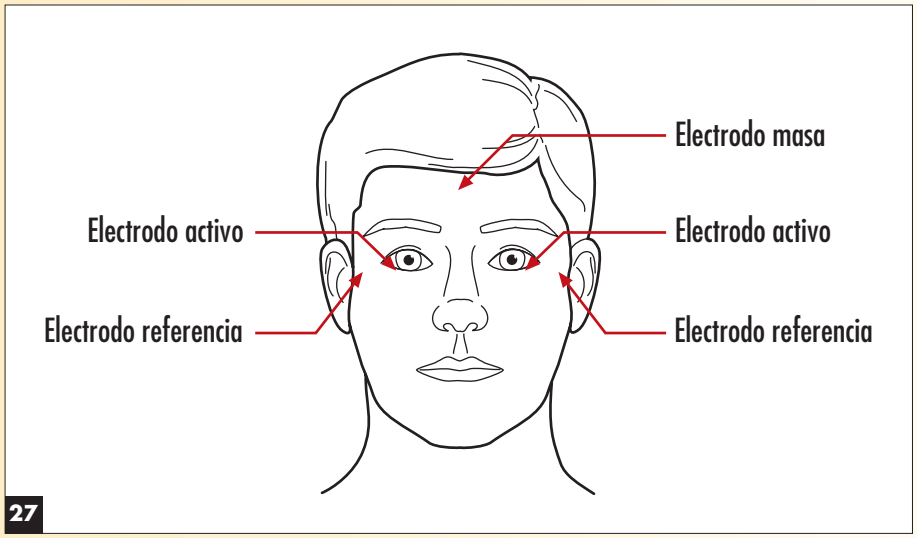


Figura 27: Colocación de los electrodos para la realización del pERG.

Maculopatías: El pERG permite una valoración objetiva de la función macular y es muy sensible a las disfunciones de la mácula produciéndose una reducción de la amplitud de la onda P_{50}. La onda N_{95} sufre una reducción concomitante a la de la onda P_{50} con lo que, generalmente, no se altera el ratio N_{95}:P_{50}. Ocasionalmente podemos encontrarnos con una relativa preservación de la onda N_{95} con respecto a la reducción de la onda P_{50}[63]. En la **enfermedad de Stargardt** la afectación del pERG generalmente es muy inicial, incluso en etapas en las que la visión está preservada[73,74,75]. Otras maculopatías como el **agujero macular,** la **degeneración macular asociada a la edad,** la **coroidopatía serosa central,** el **edema macular quístico** tras cirugía de catarata y el **edema macular diabético** cursan con alteraciones de la onda P_{50}[76,77,78,79,80,81]. El **edema macular** y la **coroidopatía serosa central** pueden provocar tanto una reducción de la amplitud como un aumento de la latencia de la onda P_{50}[63]. En la **maculopatía por cloroquina** se produce una afectación precoz y de la amplitud de la onda P_{50} previa a la afectación clínica con lo que el pERG podría ser de utilidad en la monitorización de estos pacientes. **(Figura 28)**

Retinopatías más extensas: La **retinosis pigmentaria** y las **distrofias de bastones-conos** generalmente tienen una afectación tardía de la visión central. En ambos casos nos podemos encontrar con ERG abolidos y el pERG nos puede ser de utilidad en la monitorización y detección precoz de la afectación macular, bien sea degenerativa en la que tendremos una reducción de la amplitud de la onda P_{50} o bien por edema macular en el que se afectarán amplitud y latencia de la onda P_{50}[82]. En la **distrofia de conos** la afectación de la onda P_{50} es característica y puede ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial con neuropatías. En la **retinosquisis ligada al X,** la **retinopatía de Birdshot** y otras **uveítis posteriores** el pERG nos puede ser de utilidad para valorar el grado de afectación del polo posterior[63,64]. **(Figura 29)**

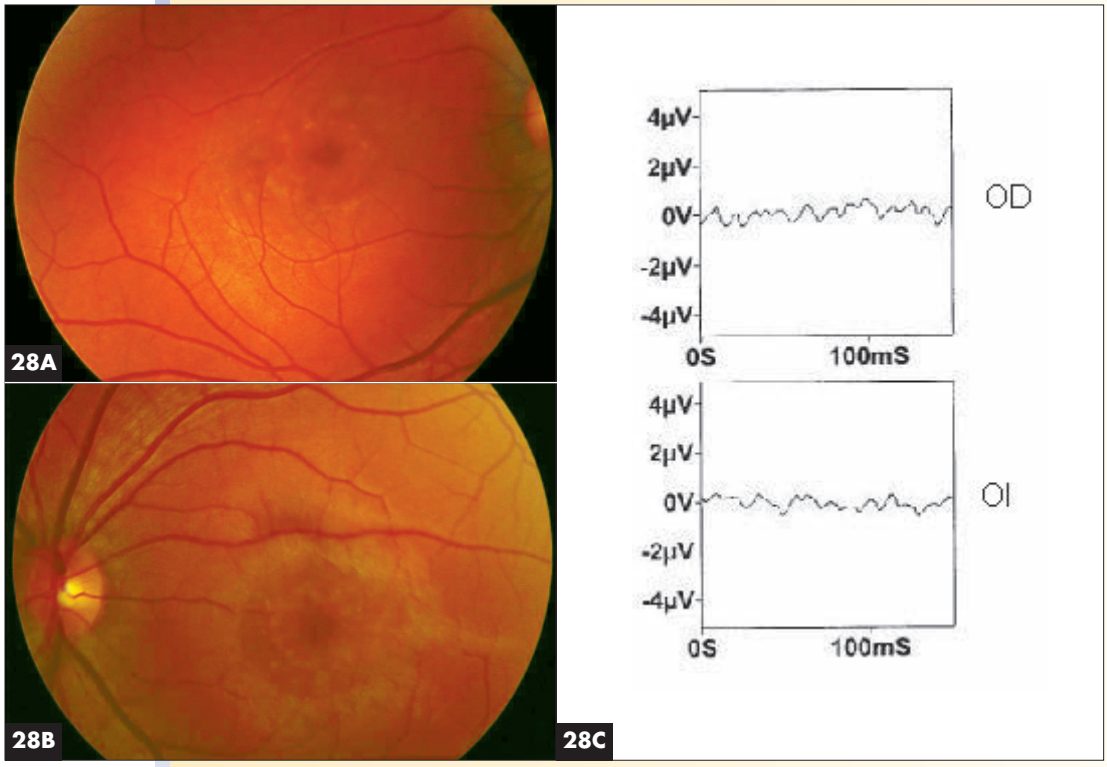


Figura 28: Paciente con una enfermedad de Stargardt (A y B) en el que está abolida la onda P_{50} y también la N_{95} en el pERG (C).

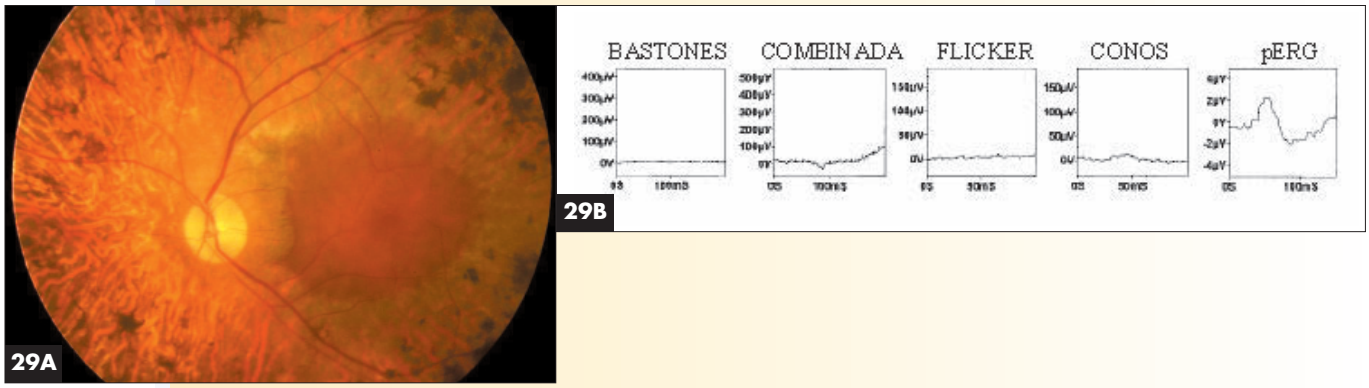


Figura 29: Foto de fondo de ojo de un paciente con retinosis pigmentaria (A) en el que la preservación macular se demuestra con la conservación de las ondas P_{50} y N_{95} del pERG, mientras que el ERG convencional está abolido (B).

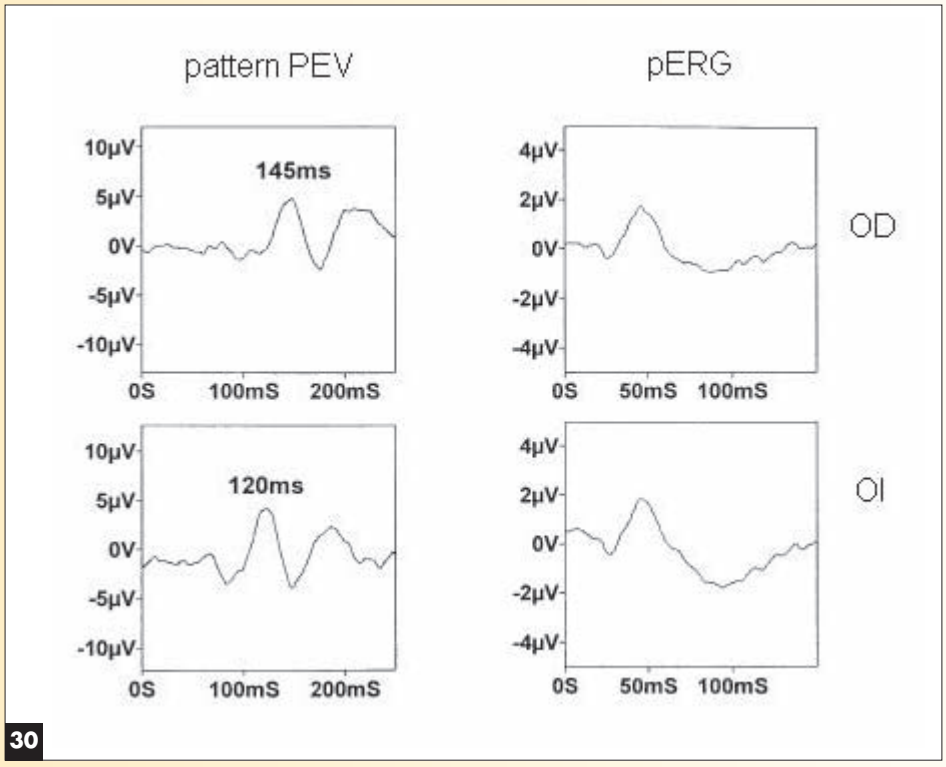
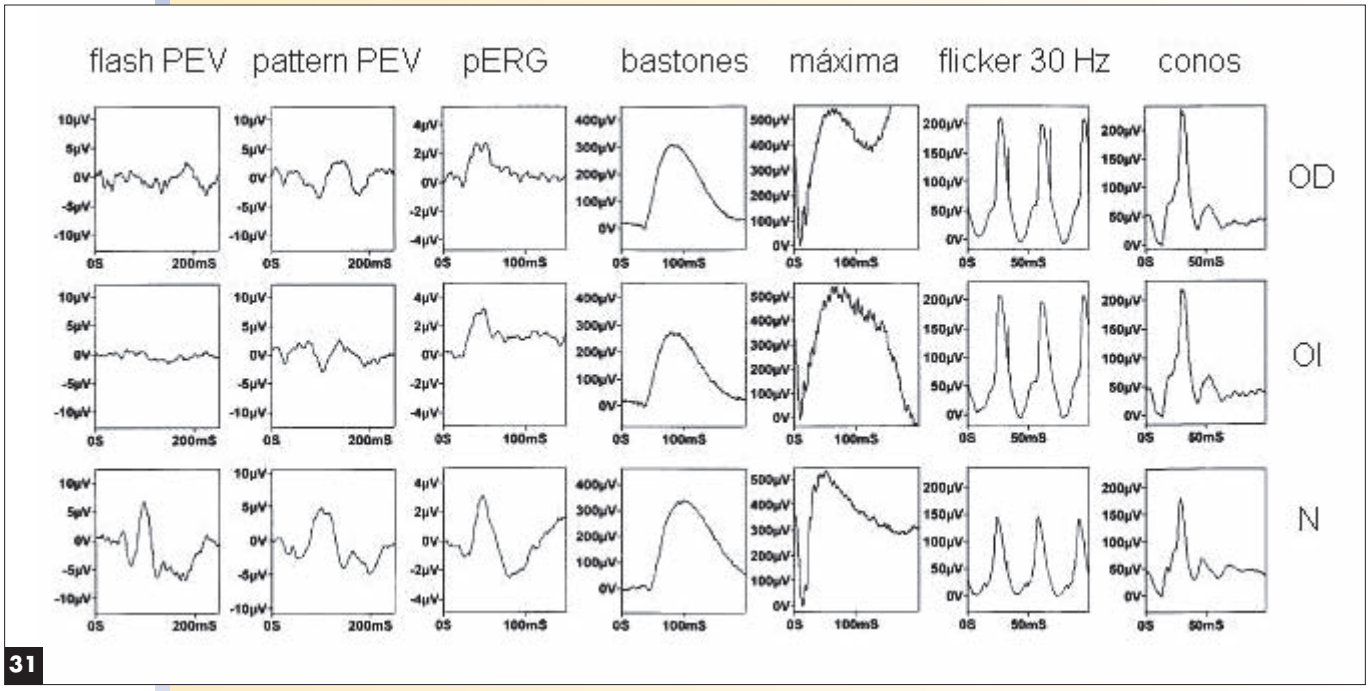


Figura 30: Paciente con posible neuritis óptica retrobulbar antigua en el OI (retraso de latencia de la onda P_{100}) y neuritis retrobulbar reciente en su OD con retraso marcado de la onda P_{100} y reducción de la amplitud de la onda N_{95} del pERG.

Enfermedades del nervio óptico: En un 40% de los casos de **neuritis óptica desmielinizante** nos encontraremos alteraciones del pERG: se produce una reducción de la amplitud de la onda N_{95} inicialmente acompañada de una reducción de la onda P_{50}. Mientras que esta última suele recuperarse en varias semanas, la onda N_{95} persiste disminuida. El grado de afectación de la amplitud de la onda P_{50} en las fases iniciales de la neuritis podría ser predictivo del potencial de recuperación visual[64]. **(Figura 30)**

Las **patologías compresivas del nervio y quiasma óptico** también ocasionan una reducción de la onda N_{95} con conservación de la P_{50} hasta fases tardías de la compresión. La afectación de la onda positiva (reducción de amplitud y menor tiempo de latencia) se correlaciona con un mal pronóstico de recuperación visual[83,84].

En la **neuropatía óptica isquémica** se produce una alteración tanto de la onda N_{95} como de la onda P_{50}, sugiriendo una alteración vascular difusa con afectación de las células ganglionares y de células de capas más externas[64].



31

Figura 31: Exploración electrofisiológica de un paciente con neuropatía óptica de Leber en el que destaca la normalidad del ERG junto con la desaparición de la onda N_{95} del pERG y la marcada alteración de los PEV tipo pattern y flash en ambos ojos.

Las enfermedades primarias de las células ganglionares **(neuropatía óptica de Leber y atrofia óptica dominante)** cursan inicialmente con una marcada afectación de la onda N_{95} con conservación de la P_{50}. Esta última sólo se afecta en fases finales de la enfermedad, en las que se produce una reducción de la amplitud y también un acortamiento del tiempo de latencia[64,65]. **(Figura 31)**

Otras **neuropatías** como la **alcohol-tabáquica,** o **secundarias a fármacos** como el etambutol, pueden asociarse también a una disminución de la amplitud de la onda N_{95}[63,64].

El pERG se ha estudiado como método para el diagnóstico precoz del **glaucoma** ya que es un indicador de la actividad de las células ganglionares. A pesar de que el pERG es habitualmente anormal en el glaucoma, no se ha encontrado una adecuada correlación con los defectos del campo visual y se requieren estudios prospectivos a largo plazo para evaluar su posible utilidad en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad[86].

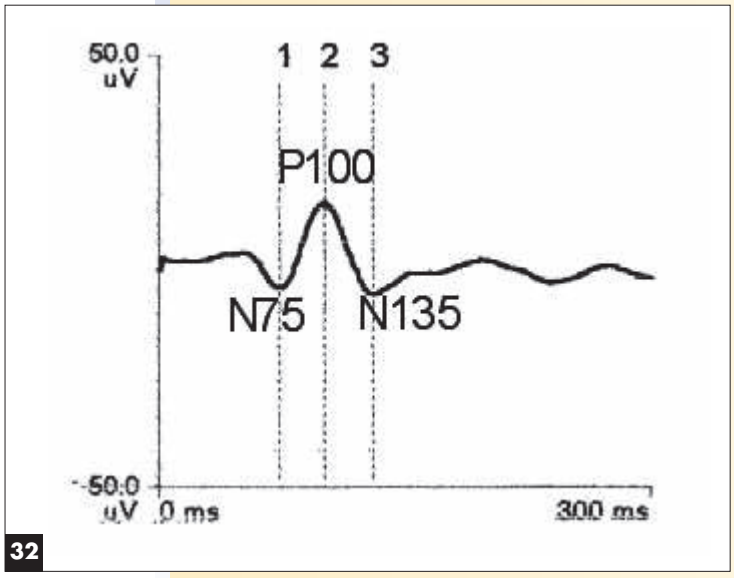
En conclusión el pERG es un buen complemento del ERG para el estudio retiniano ya que permite la valoración de la función de la retina central. Por otra parte, al ser un indicador de la función de las células ganglionares permite, junto con los PEV, una mejor interpretación y diagnóstico diferencial de las neuropatías y maculopatías.

VII. POTENCIALES EVOCADOS VISUALES (PEV)

Electrofisiología: Consisten en la respuesta eléctrica provocada por las estimulaciones visuales de la corteza occipital. Los PEV exploran la integridad de la vía visual desde la mácula hasta la corteza occipital, valorando la función desde los fotorreceptores (especialmente del área central) hasta el córtex occipital, pasando por las células bipolares y las células ganglionares. En la práctica clínica habitual se obtienen básicamente tres tipos de registros: los PEV estructurados reversibles o "pattern reversal" en los que el estímulo es un damero que alterna de blanco a negro con luminancia constante; los estructurados tipo "onset/offset" en los que el estímulo no alterna sino que aparece y desaparece manteniendo la luminancia constante y los PEV tipo flash en los que el estímulo es una fuente de luz. En el caso de los estímulos estructurados se utilizan dos tamaños de cuadrado: el más pequeño evalúa el área foveal y el más grande la región parafoveal.

En los PEV tipo pattern reversal obtenemos una onda trifásica con tres componentes: N_{75}, P_{100} y N_{135}. El tiempo de latencia del componente positivo es el que presenta menos variación tanto en un mismo individuo como interpoblacional y se consideran patológicas diferencias superiores a 10 ms. La amplitud es más variable aunque suele ser bastante similar entre los dos ojos del mismo sujeto. Es la técnica más utilizada ante las situaciones clínicas habituales. **(Figura 32)**

Los PEV tipo onset/offset es útil en pacientes con nistagmus o cuando sospechamos alteraciones funcionales o simulación ya que es menos sensible a pérdidas de fijación. La respuesta es más variable que en el pattern reversal y consta de tres picos: C_1, positivo a los 75 ms, C_2 negativo a los 125 ms y C_3 positivo a los 150 ms. **(Figura 33)**



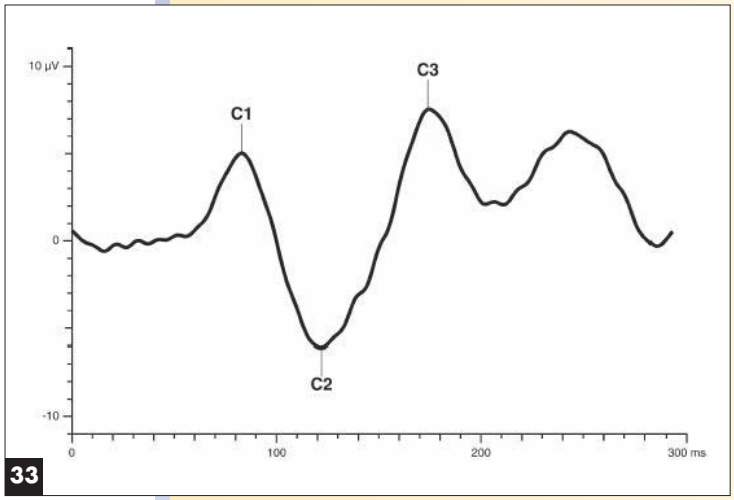
32

Figura 32: Representación de la respuesta obtenida con el PEV tipo pattern reversal.

Los PEV tipo flash presentan gran variabilidad interindividual pero en un mismo sujeto son muy simétricos, además no dependen de la agudeza visual con lo que pueden ser de utilidad en pacientes poco colaboradores o en casos de opacidad de medios. Consisten en una serie de picos positivos y negativos de los cuales el más importante es el P_2, situado alrededor de los 120 ms **(figura 34)**[64,87,88].

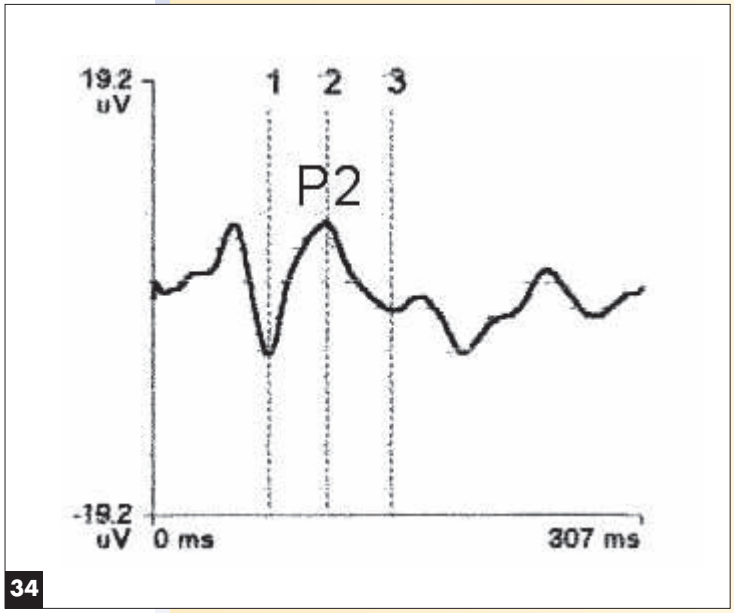
Registro: Recientemente la ISCEV ha revisado el patrón estándar para la realización de los PEV. La duración estimada de la prueba es de unos 45 minutos[70].

El estudio se realiza sin midriasis y, generalmente, con estimulación monocular. En el caso de estímulos estructurados se requiere corrección óptica adecuada para la distancia de observación. Se



33

Figura 33: Esquema del registro del PEV con estímulo pattern onset/offset.



34

Figura 34: En el PEV tipo flash la onda que más se valora es la P2.

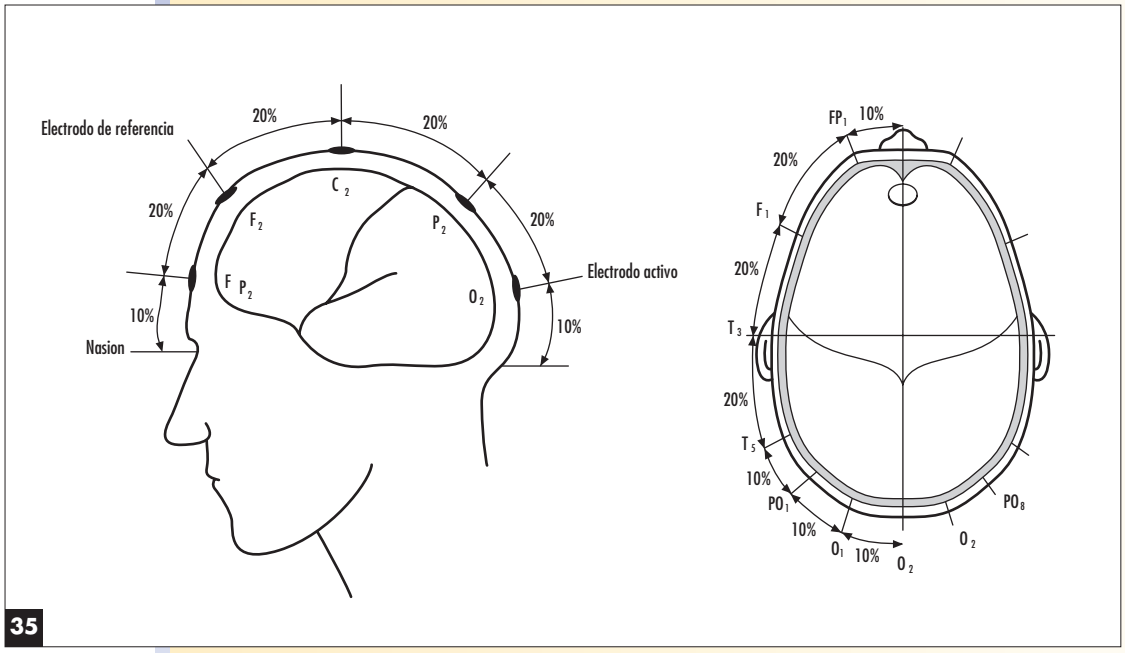
coloca un electrodo activo en la región occipital, 2 cm por encima del inion, en la posición Oz; un electrodo de masa en la frente (Fz) y un electrodo indiferente en los lóbulos de las orejas. **(Figura 35)** El paciente, con oclusión monocular, debe situarse frente a la pantalla de estimulación. En el caso de estimulación estructurada la pantalla debe tener un punto de fijación central.

Cuando se pretende realizar registros con multicanales se colocan electrodos en posiciones laterales: O_1 y O_2, referenciados a Fz. Estas mediciones no se contemplan en el estudio estándar pero son útiles para localizar alteraciones quiasmáticas y retroquiasmáticas y para detectar proyecciones anómalas como en el caso del albinismo[87,88].

Utilidad clínica: Cualquier alteración de la vía visual puede traducirse en un PEV anómalo, valoraremos las diferentes patologías en las que los PEV pueden ser de utilidad desde la retina hasta el córtex occipital.

Maculopatías: En las enfermedades retinianas la afectación de los PEV tipo pattern reversal son secundarias a la pérdida de agudeza visual. En estos casos la valoración conjunta con el pERG permite establecer un diagnóstico diferencial entre maculopatías y neuropatías, como veremos más adelante.

Enfermedades del nervio óptico: La **neuropatía óptica secundaria a enfermedad desmielinizante** es la indicación prínceps del estudio mediante PEV tipo pattern-reversal. Se produce un retraso en la latencia de la onda P_{100} con alteraciones de la amplitud poco marcadas. El retraso de latencia no se correlaciona con la pérdida de agudeza visual y de hecho persiste una vez recuperada la visión; la pérdida visual se correlaciona mejor con las variaciones en la amplitud de la onda P_{100}. También es útil en el diagnóstico de neuritis subclínicas en las que la afectación electrofisiológica precede al cuadro clínico.



35

Figura 35: Colocación de los electrodos para el registro del PEV.

La alteración de la latencia mejora lentamente tras la recuperación de la inflamación pero persiste cierto retraso en más de un 90% de los casos. En otros pacientes se puede observar un desdoblamiento de la onda P_{100} que también es sugestivo de un brote antiguo de neuritis óptica. Los PEV han demostrado una sensibilidad mayor que la resonancia nuclear magnética en el diagnóstico de neuritis ópticas antiguas, con lo que es de gran utilidad en el diagnóstico de esclerosis múltiple[64,89]. **(Figuras 36 y 37)**

En la **neuritis óptica isquémica** se produce una reducción marcada de la amplitud de la onda P_{100}, mientras que la latencia se retrasa sólo en caso de afectación muy amplia de la cabeza del nervio óptico[64,88,90].

Los PEV son de especial utilidad en el diagnóstico y seguimiento de las **neuropatías ópticas tóxicas** como la **alcohol-tabáquica**, en la que se produce una reducción de la amplitud con leve retraso de latencia de la onda P_{100} previos a la afectación visual. También aparecen alteraciones en los PEV en casos de toxicidad por **etambutol, cisplatino y deferoxamina.** **(Figura 38)**

El **papiledema** no produce alteraciones en los PEV hasta fases tardías de la enfermedad y este hecho puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial con las **neuropatías ópticas inflamatorias** en las que se alteran tanto los PEV flash como pattern-reversal. **(Figuras 39 y 40)**

Los **tumores que comprimen el nervio óptico** pueden producir retrasos de latencia menos marcados que en casos de neuropatía desmielinizante, mientras que los **gliomas** del nervio óptico provocan la abolición de los PEV del ojo afecto[64,91].

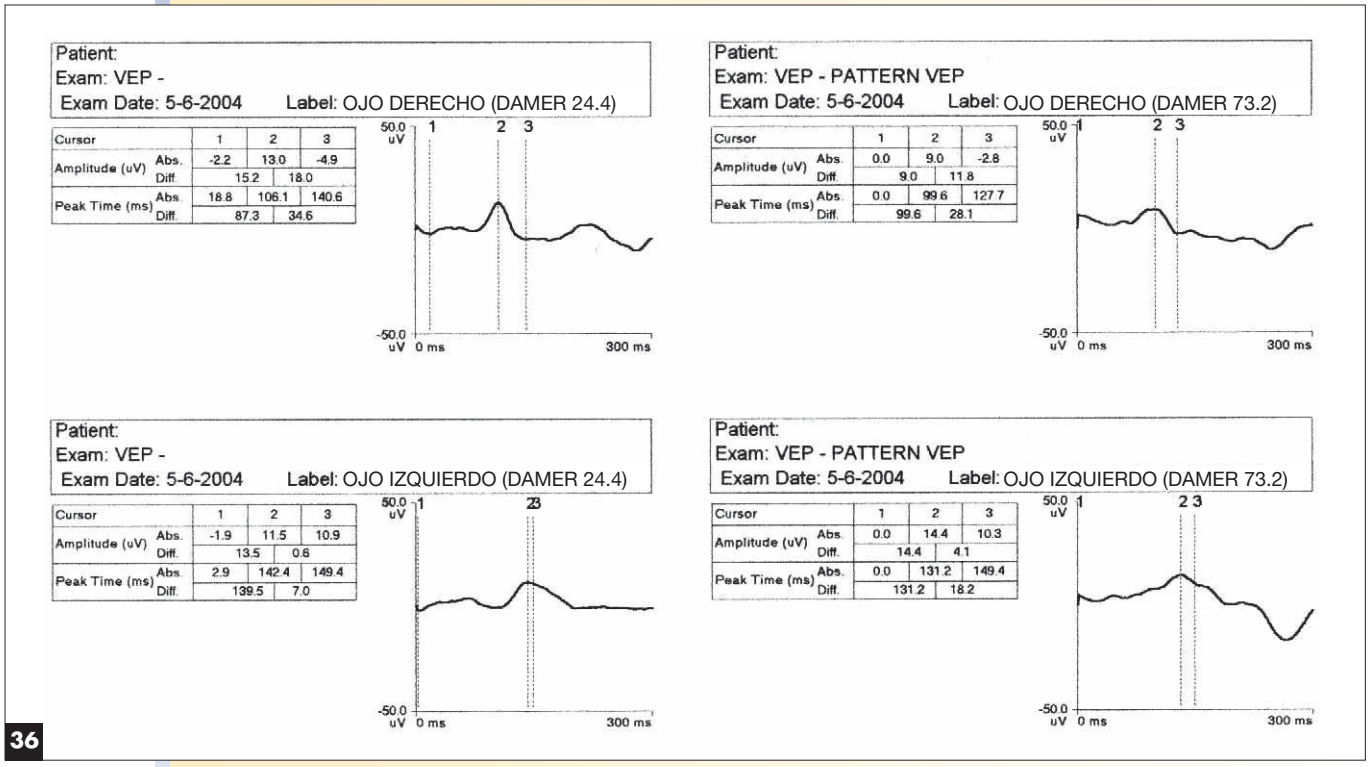


Figura 36: Retraso de latencia de la onda P_{100} con leve reducción de la amplitud en una paciente con neuritis óptica retrobulbar desmielinizante del ojo izquierdo.

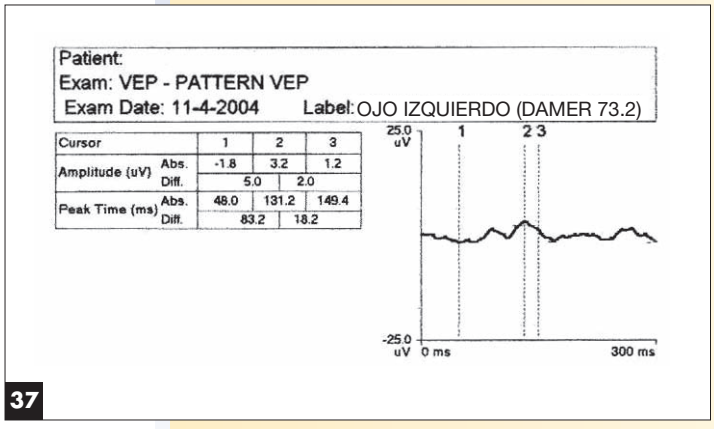
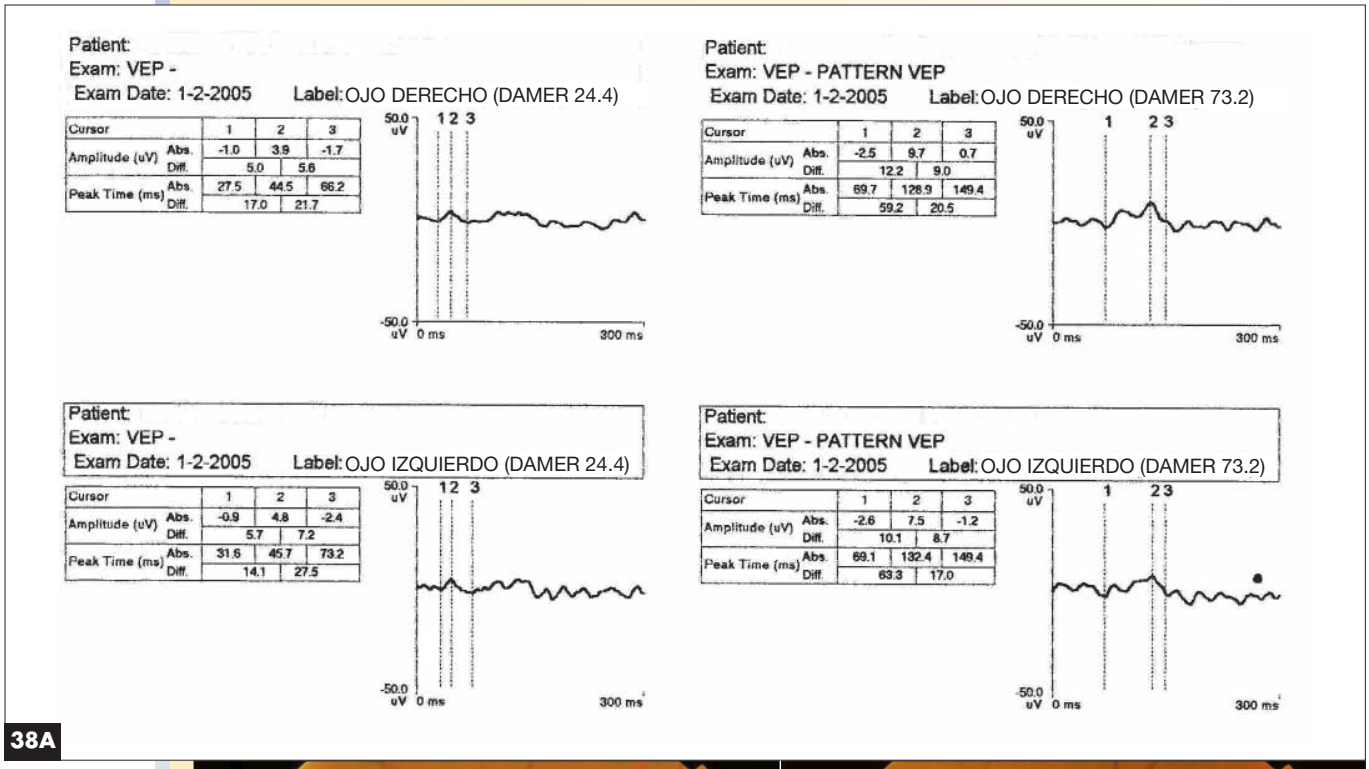


Figura 37: Desdoblamiento de la onda P_{100} como secuela de una neuritis óptica retrobulbar en un paciente con posible esclerosis múltiple.

Ante un **traumatismo** grave con posible lesión del nervio óptico la detección de PEV tipo flash representa un signo favorable. En los casos en los que sea posible es interesante asociar un ERG y un pERG a los PEV para valorar correctamente el caso como analizaremos más adelante[86].

Alteraciones funcionales: El estudio de las **alteraciones funcionales** requiere un abordaje que incluya varias pruebas: ERG, pERG y PEV. Los potenciales tipo pattern reversal son muy sensibles a las pérdidas de fijación, mientras que un pattern onset/offset o un flash anómalos son más sugestivos de patología orgánica[86].

Otras enfermedades oftalmológicas: En un paciente normal la respuesta de PEV binocular es más amplia que la monocular, mientras que en los **am-**


Patient:
Exam: VEP -
Exam Date: 1-2-2005
Label: OJO DERECHO (DAMER 24.4)
Cursor | 1 | 2 | 3
Amplitude (uV) Abs. | -1.0 | 3.9 | -1.7
Diff. | 5.0 | 5.6
Peak Time (ms) Abs. | 27.5 | 44.5 | 66.2
Diff. | 17.0 | 21.7
50.0 uV
-50.0 uV
0 ms
300 ms
Patient:
Exam: VEP - PATTERN VEP
Exam Date: 1-2-2005
Label: OJO DERECHO (DAMER 73.2)
Cursor | 1 | 2 | 3
Amplitude (uV) Abs. | -2.5 | 9.7 | 0.7
Diff. | 12.2 | 9.0
Peak Time (ms) Abs. | 69.7 | 128.9 | 149.4
Diff. | 59.2 | 20.5
Patient:
Exam: VEP -
Exam Date: 1-2-2005
Label: OJO IZQUIERDO (DAMER 24.4)
Cursor | 1 | 2 | 3
Amplitude (uV) Abs. | -0.9 | 4.8 | -2.4
Diff. | 5.7 | 7.2
Peak Time (ms) Abs. | 31.6 | 45.7 | 73.2
Diff. | 14.1 | 27.5
Patient:
Exam: VEP - PATTERN VEP
Exam Date: 1-2-2005
Label: OJO IZQUIERDO (DAMER 73.2)
Cursor | 1 | 2 | 3
Amplitude (uV) Abs. | -2.6 | 7.5 | -1.2
Diff. | 10.1 | 8.7
Peak Time (ms) Abs. | 69.1 | 132.4 | 149.4
Diff. | 63.3 | 17.0
38A

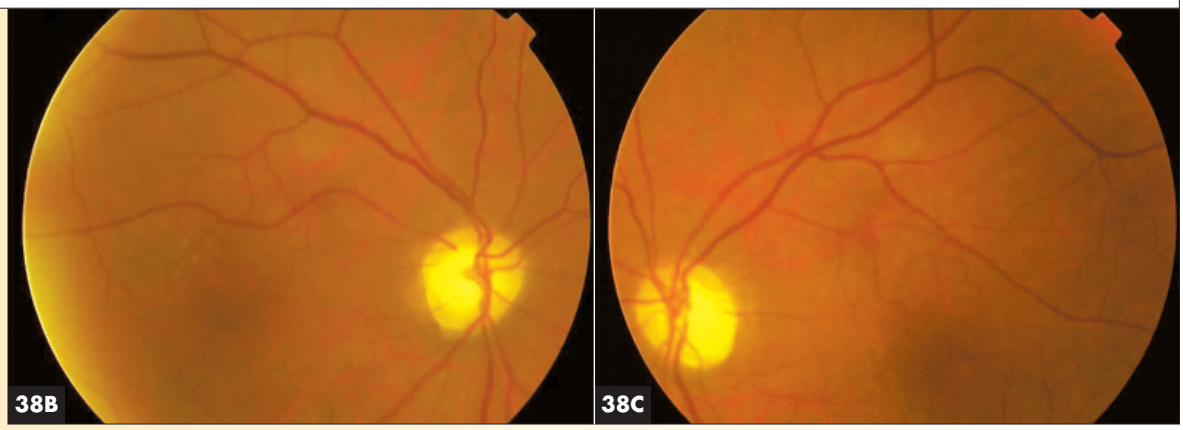
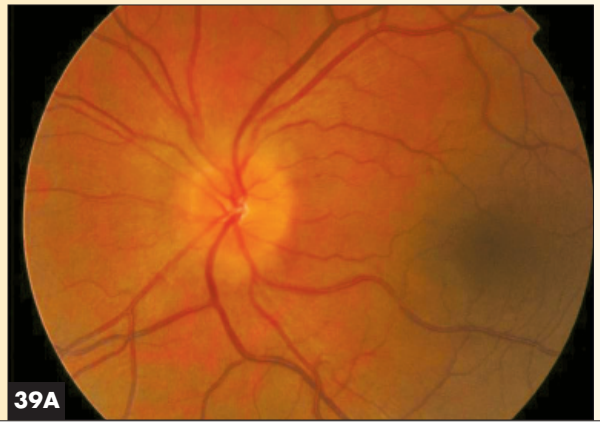


Figura 38: Marcada reducción de la amplitud asociada a un retraso de las latencias de la onda P_{100} (A) en un individuo con una neuropatía óptica alcohol-tabáquica con palidez papilar temporal. (B y C).

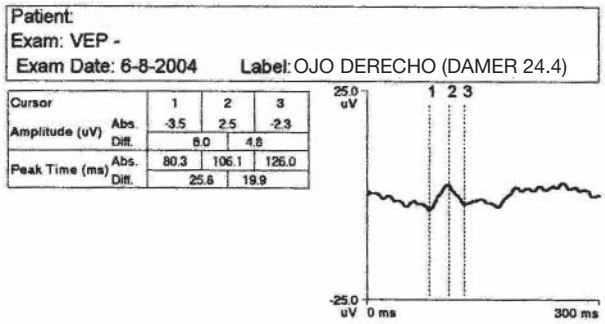
bliopes con supresión el PEV binocular no es superior al monocular. En los pacientes con **ambliopía** podemos encontrar una disminución de la amplitud de la onda P_{100} en el ojo ambliope que se normaliza con el tratamiento, con lo que los PEV pueden ser útiles en el control terapéutico.

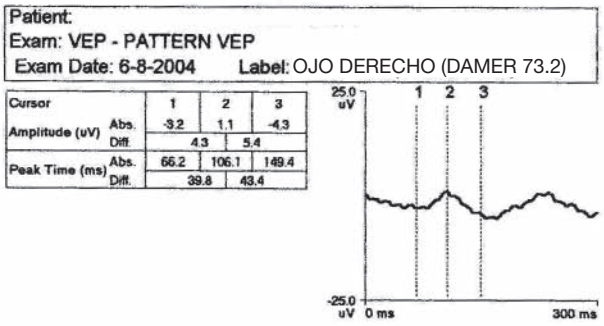
Los PEV también se han utilizado para el diagnóstico precoz del glaucoma. Se han encontrado alteraciones en el tiempo de latencia de la onda P_{100} tanto en pacientes glaucomatosos como en hipertensos oculares con una sensibilidad y especificidad que ronda el 65%.

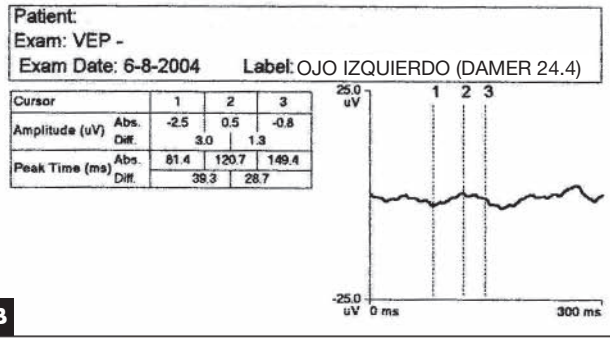


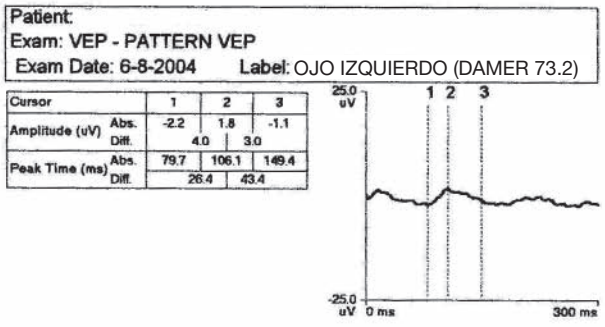
39A

Figura 39: Paciente afecto de una papilitis en su ojo izquierdo (A) que presenta una reducción de la amplitud y un aumento del tiempo de latencia de la onda P_{100} (B) asociado a un marcado retraso de la onda P_2 del flash PEV (C).

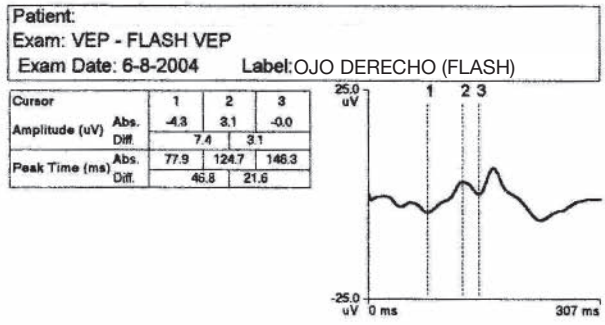


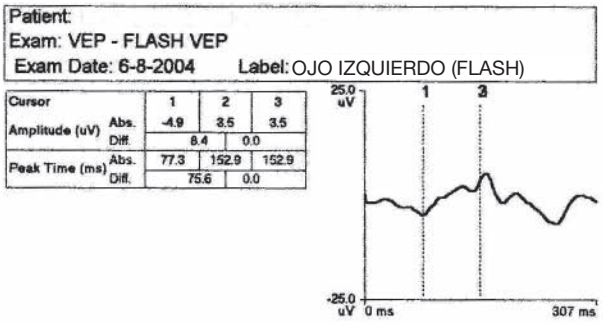






39B





39C

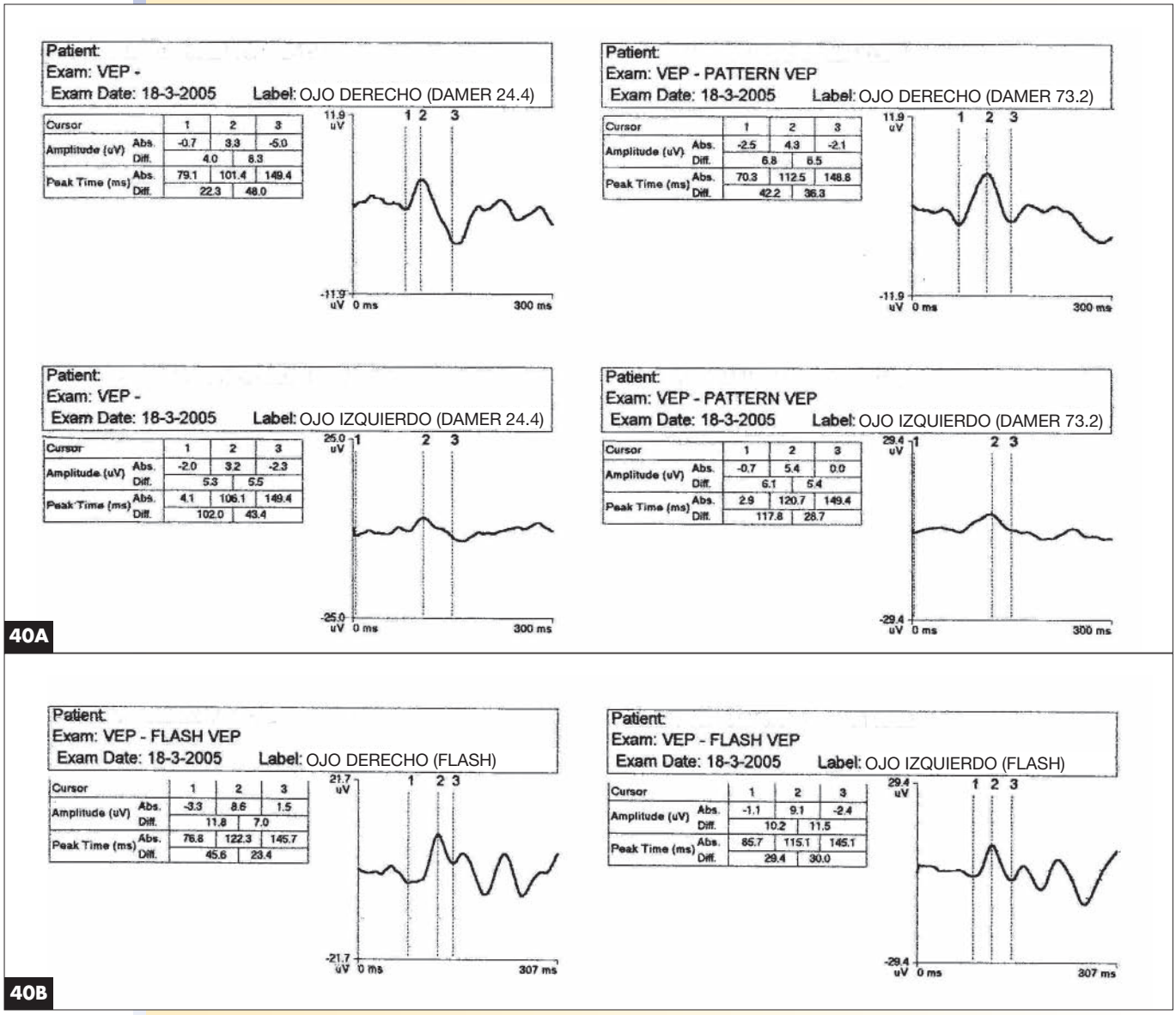


Figura 40: El mismo paciente presenta tres meses después de la papilitis una correcta recuperación visual. El PEV patrón muestra una leve reducción de la amplitud de la onda P_{100} con recuperación del tiempo de latencia (A). En el PEV flash se observa una normalización de la respuesta (B).

El PEV con estímulo flash es útil en el estudio de los pacientes con **opacidad de medios.** En estos casos se aconseja realizar también un ERG para descartar patología retiniana extensa. El ERG es más sensible que los PEV a la opacidad de medios produciéndose una reducción más marcada de la amplitud de las ondas en el ERG[88].

Enfermedades retroquiasmáticas: Los PEV multicanal se han utilizado para la localización de **alteraciones de la vía óptica retroquiasmáticas**. Sin embargo la dificultad de su realización, así como la accesibilidad de las pruebas de imagen y de la campimetría computerizada, ha limitado su uso. En el **albinismo** se produce un exceso de entrecruzamiento de las fibras en el quiasma, con lo que cada lóbulo occipital recibe fundamentalmente un aporte monocular del ojo contralateral. Esta anomalía se detecta mediante un PEV tipo pattern onset/offset comparando la respuesta de cada lóbulo occipital a un estímulo monocular alterno[64,88].

VIII. PROTOCOLOS E INDICACIONES DE LA EXPLORACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA

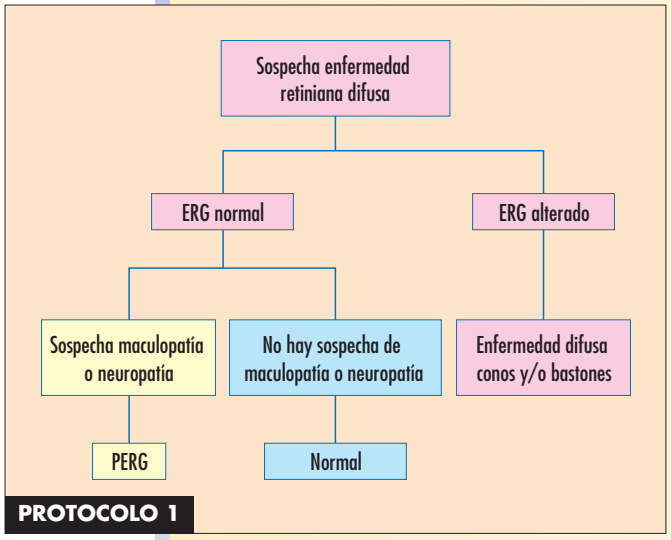
Cuando nos planteamos la realización de pruebas electrofisiológicas en un paciente, especialmente si estas pruebas se van a realizar en otro centro, es muy importante dar información clínica sobre el paciente y, por otra parte, orientar sobre qué queremos confirmar o descartar con la prueba solicitada. Debemos ser conscientes de las limitaciones de estas pruebas tanto por necesidades de colaboración de los pacientes como por la imposibilidad de establecer diagnósticos concretos basándonos exclusivamente en la electrofisiología.

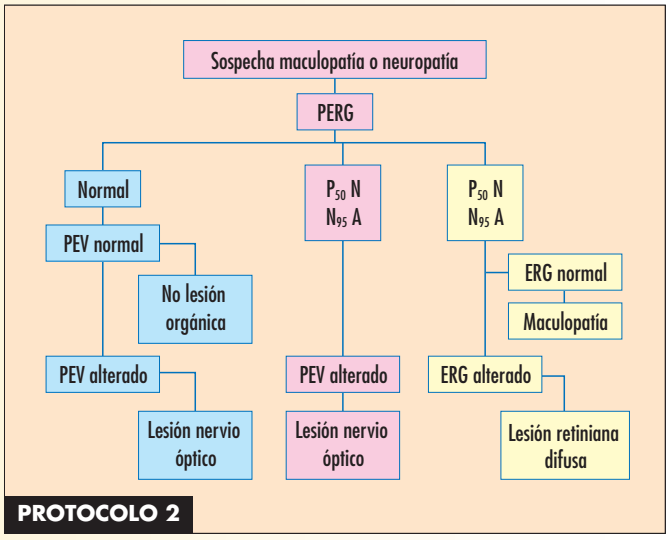
La ISCEV ha clasificado diferentes situaciones en las que las pruebas electrofisiológicas nos pueden ser de ayuda:

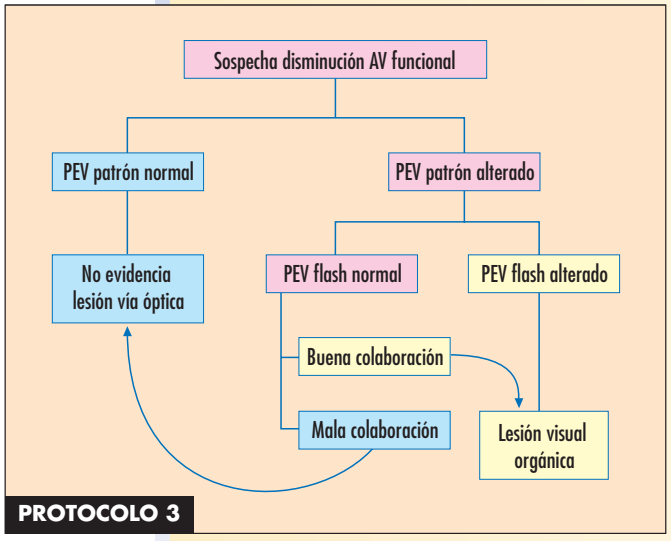
1. Confirmación diagnóstica de enfermedades oftalmológicas o neurológicas, como por ejemplo ante enfermedades retinianas hereditarias, siderosis ocular, esclerosis múltiple, retinopatía diabética, oclusión retiniana arterial o venosa, albinismo. **(Protocolos 1 y 2)**

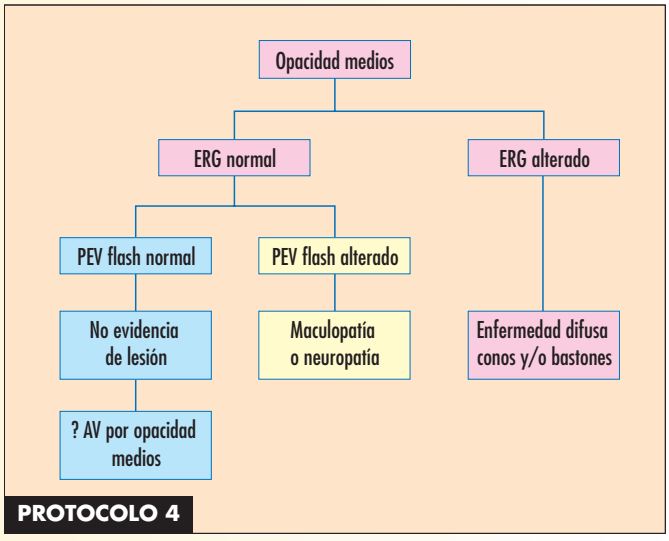
2. Pérdida visual inexplicada. Se trata de pacientes con disminución de la agudeza visual sin causa aparente que lo explique: pérdida visual asociada al estrés, nictalopia, alteraciones campimétricas como constricción o escotomas centrales, pacientes con dificultades para expresarse o con incapacidad para los tests subjetivos de visión, demandas médico-legales que requieran un estudio objetivo de la visión, pérdidas visuales funcionales. **(Protocolo 3)**

3. Oftalmopediatría. Algunas pruebas como EOG, pERG o mfERG son muy difíciles de realizar en niños menores de 5 años y requieren cierta colaboración. Sin embargo el ERG y el PEV son pruebas que pueden practicarse a cualquier edad y pueden ser útiles en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades metabólicas y hereditarias, nistagmus, ambliopías, ceguera, antecedentes familiares de baja visión o alteraciones de la visión binocular.
   En niños muy pequeños no colaboradores suele realizarse un ERG con flash mesópico que puede realizarse con o sin anestesia. El ERG es prácticamente normal desde el nacimiento. Analizaremos la morfología de la respuesta y la amplitud y tiempos de latencia de las ondas a y b, cuya alteración sería sugestiva de enfermedad retiniana. En estos casos suele ser necesario valorar la evolución de los registros.









Los PEV tipo flash son los que realizamos en niños ya que apenas requieren de la atención. Existe un proceso de maduración de los potenciales, así en un prematuro la estimulación flash provoca una gran onda negativa. En el recién nacido normal el trazado típico consta de una onda positiva P_2, una onda negativa N_3 y otra positiva P_3. A los tres meses de edad la morfología de los PEV es similar a la del adulto. Con el desarrollo las latencias disminuyen progresivamente de manera que a los 6 años son comparables al adulto. Para la estimulación estructurada se usan dameros más grandes que en adultos y no se consigue una respuesta similar hasta el año de edad.

4. Opacidad de medios. Suelen utilizarse el ERG y los PEV tipo flash y son de utilidad a la hora de establecer una indicación y un pronóstico quirúrgico en casos de opacidades corneales, cataratas maduras, congénitas o traumáticas y hemorragias vítreas. **(Protocolo 4)**

5. Monitorización de fármacos o posible toxicidad. En el caso de los antipalúdicos de síntesis se ha propuesto la utilidad del mfERG y del pERG en la detección precoz de toxicidad, aunque no están establecidos como métodos rutinarios. En fases más tardías el ERG puede ayudar a confirmar el diagnóstico.
   En casos de sospecha de toxicidad por etambutol, fenotiacina, alcohol-tabaco se puede realizar ERG, pERG y PEV para objetivar la alteración visual.

6. Detección de enfermos o de portadores sanos de enfermedades visuales hereditarias, como en la retinitis pigmentaria, ceguera congénita estacionaria, enfermedad de Stargardt y otras.

7. Seguimiento cuantitativo de enfermedades oftalmológicas. Se ha propuesto el uso del ERG y el EOG para la monitorización de uveítis posteriores, retinosis pigmentaria o trombosis venosas. Los PEV pueden ser de interés en el seguimiento de la tirotoxicosis para establecer la necesidad de tratamiento esteroideo o quirúrgico.

8. Valoración de la función retiniana y del nervio óptico después de un traumatismo. El uso de los PEV y del ERG puede ser necesario en casos de opacidad de medios y, junto con el pERG, pueden detectar o confirmar alteraciones de gran trascendencia médico-legal.

9. Finalmente pueden realizarse estudios electrofisiológicos como parte de proyectos de investigación tanto en pacientes como en individuos sanos.

El conjunto de todos los estudios electrofisiológicos puede valorar la integridad de toda la vía visual. Sin embargo, no siempre son necesarias todas las pruebas, es más, es conveniente minimizarlas para facilitar la comodidad y buena colaboración del paciente. Por otra parte, en algunos casos es necesario combinar varias pruebas para poder establecer conclusiones. En la **tabla 3** se proponen las pruebas más apropiadas para diferentes situaciones clínicas.

TABLA 3

Indicaciones potenciales de los diferentes estudios electrofisiológicos ante diversas situaciones clínicas.

Diagnóstico provisional	EOG	ERG	PERG	PEV Flash	PEV Pattern
Pérdida de AV inexplicada		+	+		+
Opacidad de medios		+		+	
Enfermedades tóxicas y nutricionales	±	+	+		+
Degeneraciones retinianas hereditarias	+	+			
Uveítis	+	±	+		
Enfermedades vasculares (OVCR, diabetes)		+	+		+
Neuritis retrobulbar			+		+
Glaucoma			+		

IX. PERSPECTIVAS FUTURAS

Un servicio de electrodiagnóstico oftalmológico busca evaluar la capacidad visual y engloba varios profesionales: técnicos, optometristas y médicos. La valoración de la visión debería incluir estudios psicofísicos como la agudeza visual, campimetría, pruebas de contraste, tests de colores, pruebas electrofisiológicas estándar y también pruebas más específicas como los PEV multifocales, PEV flicker, electronistagmografía. Además ofrece un amplísimo campo de investigación en busca de la valoración objetiva de la función visual.

Documento extraído de los artículos publicados en Annals d'Oftalmologia:
Català Mora J, Castany Aregall M. Pruebas electrofisiológicas, ¿qué, cuándo, cómo y por qué? Annals d'Oftalmologia 2005; 13 (1): 8-29 y Annals d'Oftalmologia 2005; 13 (2): 76-90.

X. LECTURAS RECOMENDADAS

Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG, eds. ***Electrophysiologic Testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway, 2nd ed.*** Ophthalmology monograph 2. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology: San Francisco, CA, 2001.

Benítez del Castillo JM. Pérez Salvador JL, Benítez del Castillo Sánchez J, Pérez-Salvador García E, eds. ***Manual Básico de Electrofisiología Ocular: Sus aplicaciones en la práctica clínica. 1ª ed.*** Mac Line. Madrid. 2002.

International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Disponible en: http://www.iscev.org

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. ISCEV. *Visual Electrodiagnostics: a guide to procedures.* 1999. www.iscev.org/standards/proceduresguide.html
2. Brigell M, Bach M, Barber C, Kawasaki K, Kooijman A. *Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision.* Doc Ophthalmol. 1998; 95: 1-14.
3. Marmor MF, Zrenner E. *Standard for clinical electro-oculography.* Doc Ophthalmol. 1993; 85: 115-124.
4. Marmor MF. *Standardization notice: EOG standard reapproved.* Doc Ophthalmol. 1998: 95: 91-92.
5. Papakostopoulos D, Bloom PA, Grey RH, Dean Hart JC. *The electro-oculogram in central retinal vein occlusion.* Br J Ophthalmol. 1992; 76: 515-519.
6. Ohn YH, Katsumi O, Kruger-Leite E, Larson EW, Hirose T. *Electrooculogram in central retinal vein obstruction.* Ophthalmologica. 1991; 203: 189-195.
7. Ikeda H, Franchi A, Turnen G, Shilling J, Graham E. *Electroretinography and electro-oculography to localize abnormalities in early-stage inflammatory eye disease.* Doc Ophthalmol 1989; 73: 387-394.
8. Francis PJ, Marinescu A, Fitzke FW, Bird AC, Holder GE. *Acute zonal occult outer retinopathy: towards a set of diagnostic criteria.* Br J Ophthalmol. 2005; 89: 70-73.
9. Neubauer AS, Samari-Kermani K, Schaller U, Welge-Lubetaen U, Rudolph G, Berninger T. *Detecting chloroquine retinopathy: electro-oculogram versus colour vision.* Br J Ophthalmol. 2003; 87: 902-908.

10. Francis PJ, Marinescu A, Fitzke FW, Bird AC, Holder GE. *Acute zonal occult outer retinopathy: towards a set of diagnostic criteria.* Br J Ophthalmol 2005; 89: 70-73.
11. Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Kolder HE. *Electroretinography in central retinal vein occlusion. Correlation of electroretinographic changes with papillary abnormalities.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1989; 227: 549-561.
12. Kaye SB, Harding SP. *Early electroretinography in unilateral central retinal vein occlusion as a predictor of rubeosis iridis.* Arch Ophthalmol. 1988; 106: 353-356.
13. Krauss GL, Jonson MA, Millar NR. *Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction.* Neurology 1998; 50: 614-618.
14. Sutter EE, Tran D. *The field topography of ERG components in man—I. The photopic luminance response.* Vis Res 1992; 32: 433-446.
15. Marmor MF, Hood DC, Keating D, Kondo M, Seeliger M, Miyake Y et al. *Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG).* Doc Ophthalmol 2003; 106: 105-115.
16. Kretschmann U, Bock M, Gockeln R, Zrenner E. *Clinical applications of multifocal electroretinography.* Doc Ophthalmol 2000; 100: 99-113.
17. Hood DC. *Assessing retinal function with the multifocal technique.* Prog Ret in Eye Res 2000; 19: 607-646.
18. Hood DC, Odel JG, Chen CS, Winn BJ. *The multifocal electroretinogram.* J Neuroophthalmol 2003; 23: 225-235.
19. Sutter E. *The interpretation of multifocal binary kernels.* Doc Ophthalmol 2000; 100: 49-75.
20. Seeliger MW, Kretschmann UH, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E. *Implicit time topography of multifocal electroretinograms.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39: 718-723.
21. Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Tanikawa A. *Clinical evaluation of multifocal electroretinogram.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36: 2146-2150.
22. Marmor MF. *"Do you, doctor, take the mfERG for better or for worse?".* Graefes Arch Clin Ophthalmol 2002; 240: 241-243.
23. Huang S. Wu D. Jiang F. et al. *The multifocal electroretinogram in age-related maculopathies.* Doc Ophthalmol 2000; 101: 115-124.
24. Li J. Tso MO. Lam TT. *Reduced amplitude and delayed latency in foveal response of multifocal electroretinogram in early age related macular degeneration.* Br J Ophthalmol. 2001; 85: 287-290.
25. Palmowski AM. Allgayer R. Heinemann-Vernaleken B. Ruprecht KW. *Influence of photodynamic therapy in choroidal neovascularization on focal retinal function assessed with the multifocal electoretinogram and perimetry.* Ophthalmology 2002; 109: 1788-1792.
26. Jurklies B. Weismann M. Husing J. Sutter EE. Bornfeld M. *Monitoring retinal function in neovascular maculopathy using multifocal electroretinography – early and long-term correlation with clinical findings.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002; 240: 244-64.
27. Català J. Jurgens I. Castany M et al. *Multifocal Electroretinogram in Myopic Choroidal Neovascularization Treated with Photodynamic Therapy.* American Society of Retina Specialists' Annual Meeting. New York 2003.
28. Moschos MN. Panayotidis D. Moschos MM. Theodossiadis PG. Theodossiadis GP. *A preliminary assessment of macular function by MF-ERG in myopic eyes with CNV with complete response to photodynamic therapy.* Eur J Ophthalmol 2003; 13: 461-467.
29. Weinberger AW. Kirchhof B. Mazinani BE. Schrage NF. *Persistent indocyanine green (ICG) fluorescence 6 weeks after intraocular ICG administration for macular hole surgery.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001; 239: 388-390.
30. Moschos M. Apostolopoulos M. Ladas J. et al. *Multifocal ERG changes before and after macular hole surgery.* Doc Ophthalmol 2001; 102: 31-40.
31. Moschos M. Apostolopoulos M. Ladas J. et al. *Assessment of macular function by multifocal electroretinogram before and after emipcaular membrane surgery.* Retina 2001; 21: 590-595.
32. Apostolopoulos MN. Koutsandrea CN. Moschos MN. et al. *Evaluation of successful macular hole surgery by optical coherence tomography and multifocal electroretinography.* Am J Ophthalmol 2002; 134: 667-674.
33. Kretschmann U. Seeliger MW. Ruether K. Usui T. Apfelstedt-Sylla E. Zrenner E. *Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy.* Br J Ophthalmol 1998; 82: 267-275.
34. Hubsch S. Graf M. *Foveal cone dystrophy: diagnostic ranking of the multifocal electroretinogram.* Klin Monatsbl Augenheilkd 2002; 219: 370-372.
35. Fujii S. Escano MF. Ishibashi K. Matsuo H. Yamamoto M. *Multifocal electroretinography in patients with occult macular dystrophy.* Br J Ophthalmol. 1999; 83: 879-880.
36. Wildberger H. Niemeyer G. Junghardt A. *Multifocal Electroretinogram (mfERG) in a family with occult macular dystrophy (OMD).* Klin Monatsbl Augenheilkd 2003; 220: 111-115.
37. Zhang W. Zhao K. *Multifocal electroretinography in central serous chorio-retinopathy and assessment of the reproducibility of the multifocal electroretinography.* Doc Ophthalmol 2003; 106: 209-213.
38. Vajaranant TS. Szlyk JP. Fishman GA. Gieser JP. Sieple W. *Localized retinal dysfunction in central serous chorioretinopathy as measured using the mulfifocal electroretinogram.* Ophthalmology 2002; 109: 1243-50.
39. Marmor MF. Tan F. *Central serous chorioretinopathy: bilateral multifocal electroretinographic abnormalities.* Arch Ophthalmol. 1999; 117: 184-188.
40. Mack G. Uzel JL. Sahel J. Flament J. *Multifocal electroretinogram for assessing sun damage following the solar eclipse of 11 August 1999.* J Fr Ophtalmol 2002; 25: 380-387.
41. Kellner U. Kraus H. Foerster MH. *Multifocal ERG in chloroquine retinopathy: regional variance of retinal dysfunction.* Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2000; 238: 94-97.
42. So SC. Hedges TR. Schuman JS. Quireza ML. *Evaluation of hydroxycloroquine retinopathy with multifocal electroretinography.* Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2003; 34: 251-258.
43. Luu JK. Chappelow AV. McCulley TJ. Marmor MF. *Acute effects of sildenafil on the electroretinogram and multifocal electroretinogram.* Am J Ophthalmol. 2001; 132: 388-394.
44. Seeliger M. Kretschmann U. Apfelstedt-Sylla E. Rüther K. Zrenner E. *Multifocal electroretinography in retinitis pigmentosa.* Am J Ophthalmol 1998; 125: 214-226.
45. Dolan FM. Parks S. Hammer H. Keating D. *The wide field multifocal electroretinogram reveals retinal dysfunction in early retinitis pigmentosa.* Br J Ophthalmol. 2002; 86: 480-481.
46. Vajaranant TS. Seiple W. Szlyk JP. Fishman GA. *Detection using the multifocal electroretinogram of mosaic retinal dysfunction in carriers of X-linked retinitis pigmentosa.* Ophthalmology. 2002; 109: 560-568.
47. Feigl B. Haas A. El-Shabrawi Y. *Multifocal ERG in múltiple evanescent white dot syndrome.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002; 240: 615-621.
48. Chen D. Martidis A. Baumal CR. *Transient multifocal electroretinogram dysfunction in multiple evanescent white dot syndrome.* Ophthalmic Surg Lasers. 2002; 33: 246-249.

49. Kondo N. Kondo M. Miyake Y. *Acute idiopathic blind spot enlargement síndrome: prolonged retinal dysfunction revealed by multifocal electroretinogram technique.* Am J Ophthalmol. 2001; 132: 126-128.
50. Watzke RC. Shults WT. *Clinical features and natural history of the acute idiopathic enlarged blind spot syndrome.* Ophthalmology. 2002; 109: 1326-1335.
51. Hood DC. Zhang X. *Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes.* Doc Ophthalmol. 2000; 100: 115-137.
52. Yamamoto S. Yamamoto T. Hayashi M. Takeuchi S. *Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms.* Graefes Arch Clin Ophthalmol. 2001; 239: 96-101.
53. Wildberger H. Junghardt A. *Local visual field defects correlate with the multifocal electroretinogram in retinal vascular branch occlusion.* Klin Monatsbl Augenheilkd. 2002; 219: 254-258.
54. Oshima A. Hasegawa S. Takada R. Takagi M. Abe H. *Multifocal electroretinograms in patients with branch retinal artery occlusion.* Jpn J Ophthalmol. 2001; 45: 516-522.
55. Moschos M. Mallias J. Ladas I. Theodossiadis P. Moschos M. Theodossiadis G. *Multifocal ERG in retinal detachment surgery.* Eur J Ophthalmol 2001; 11: 296-300.
56. Wu D. Gao R. Zhang G. Wu L. *Comparison of pre- and post-operational multifocal electroretinograms of retinal detachment.* Chin Med J. 2002; 115: 1560-1563.
57. Kretschmann U. Seeliger M. Ruether K. Usui T. Zrenner F. *Spatial cone activity distribution in diseases of the posterior pole determined by multifocal electroretinography.* Vis Res.1998; 38: 3817-28.
58. Kretschmann U. Gendo K. Wilhelm H. Schiefer U. Hettesheimer H. Zrenner E. *Multifokale Elektroretinographie bei erworbenen Makulafunktionsstörungen.* Kli Mbl Augenheilk 1998; 212:93-100.
59. Sano M. Tazawa Y. Nabeshima T. Mita M. *A new wavelet in the multifocal electroretinogram, probably originating from ganglion cells.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43: 1666-1672.
60. Sutter EE. Bearse MA. *The optic nerve head component of the human ERG.* Vis Res. 1999; 39: 419-436.
61. Graham SL. Klistorner A. Grigg JR. Billson FA. *Objective perimetry in glaucoma: recent advances with multifocal stimuli.* Surv Ophthalmol. 1999; 44 Suppl. 1: S199-209.
62. Sakemi F. Yoshii M. Okisaka S. *Multifocal electroretinograms in early primary open angle glaucoma.* Jpn J Ophthalmol 2002; 46: 443-450.
63. Holder GE. *Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis.* Prog Retin Eye Res 2001; 20: 531-561.
64. Holder GE. *Electrophysiological assessment of optic nerve disease.* Eye 2004; 18: 1133-1143.
65. Maffei L, Fiorentini A. *Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve.* Science 1981; 211: 953-955.
66. Harrison JM, O'Connor PS, Young RS et al. *The pattern ERG in man following surgical resection of the optic nerve.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1987; 28: 492-499.
67. Blondeau P, Lamarche J, Lafond G, et al. *Pattern electroretinogram and optic nerve section in pigeons.* Curr Eye Res 1987; 6: 747-756.
68. Ryan S, Arden GB. *Electrophysiological discrimination between retinal and optic nerve disorders.* Doc Ophthalmol 1988; 68: 247-255.
69. Berninger T, Schuurmans RP. *Spatial tuning of the pattern ERG across temporal frequency.* Doc Ophthalmol 185; 61: 17-25.
70. ISCEV. *Visual Electrodiagnostics: a guide to procedures.* 1999. www.iscev.org/standards/proceduresguide.html
71. Bach M, Hawlina M, Holder GE et al. *Standard for pattern electroretinography.* Doc Ophthalmol 2000; 101: 11-18.
72. Berninger TA. *The pattern electroretinogram and its contamination.* Clin Vis Sci 1986; 1: 185-190.
73. Stavrou P, Good PA, Misson GP, et al. *Electrophysiological findings in Stargardt's-fundus flavimaculatus disease.* Eye 1998; 12: 953-958.
74. Lois N, Holder GE, Fitzke FW, Plant C, Bird AC. *Intrafamilial variation of phenotype in Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40: 2668-2675.
75. Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. *Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus: phenotypic subtypes.* Arch Ophthalmol 2001; 119: 359-369.
76. Smith RG, Brimlow GM, Lea SJ, Galloway NR. *Evoked responses in patients with macular holes.* Doc Ophthalmol 1990; 75: 135-144.
77. Falsini B, Minnella A, Buzzonetti L, Merendino E, Porciatti V. *Macular electroretinograms to flicker and pattern stimulation in lamellar macular holes.* Doc Ophthalmol 1992; 79: 99-108.
78. Birch DG, Anderson JL, Fish GE, Jost BF. *Pattern-reversal electroretinographic acuity in untreated eyes with subfoveal neovascular membranes.* Invest Opthalmol Vis Sci 1992; 33: 2097-2114.
79. Eckstein MB, Spalton DJ, Holder GE. *Visual loss from central serous retinopathy in systemic lupus erythematosus.* Br J Ophthalmol 1993; 77: 607-609.
80. Arden GB, Hamilton AM, Wilson-Holt J, et al. *Pattern electroretinograms become abnormal when background diabetic retinopathy deteriorates to a preproliferative stage: possible use as a screening test.* Br J Ophthalmol 1986; 70: 330-335.
81. Prager TC, Garcia CA, Micher CA. *The pattern electroretinogram in diabetes.* Am J Ophthalmol 1990; 109: 279-284.
82. Hawlina M, Jarc M, Popovic P. *Pattern ERG is preserved in retinitis pigmentosa - a follow-up study.* Electronceph Clin Neurophysiol 1998; 106 (suppl. 1001), 46.
83. Ruther K, Ehlich P, Philipp A, Eckstein A, Zrenner E. *Prognostic value of the pattern electroretinogram in cases of tumors affecting the optic pathway.* Graefers Arch Clin Exp Ophthalmol 1998; 236: 259-263.
84. Parmar DN, Sofat A, Bowman R, Bartlett JR, Holder GE. *Prognostic value of the pattern electroretinogram in chiasmal compression.* Br J Ophthalmol 2000; 84: 1024-1026.
85. Berninger TA, Jaeger W, Krastel H. *Electrophysiology and colour perimetry in dominant infantile optic atrophy.* Br J Ophthalmol 1991; 75: 49-52.
86. Holder GE. *The Pattern electroretinogram.* In: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG, eds. *Electrophysiologic Testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway, 2nd ed.* Ophthalmology monograph 2. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology: San Francisco, CA, 2001.
87. Odom JV, Bach M, Barber C et al. *Visual evoked potentials standard (2004).* Doc Ophthalmol 2004; 108: 115-123.
88. Brigell MG. *The Visual Evoked Potential.* In: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG, eds. *Electrophysiologic Testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway, 2nd ed.* Ophthalmology monograph 2. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology: San Francisco, CA, 2001.
89. Miller DH, Newton MR, Van der Poel JC et al. *Magnetic resonante imaging of the optic nerve in optic neuritis.* Neurology 1988; 38: 175-179.
90. Rizzo JF III, Lessell S. *Optic neuritis and ischemic optic neuropathy: ovelapping clinical profiles.* Arch Ophthalmol 1991; 109: 1668-1672.
91. Acheson J. *Optic nerve and chiasmal disease.* J Neurol 2000; 247(8): 587-96.